

Physiologisches Institut der Freien Universität Berlin
und Institut für Leistungsmedizin
Prof. Dr. Ekkehard Zerbst
Prof. Dr. Harald Mellerowicz

DER EINFLUSS EINER HITZEEINWIRKUNG
AUF DAS PLASMATISCHE
GERINNUNGS- UND FIBRINOLYSESYSTEM

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Agrawal, Bhuwesh
Bareilly (Indien)

1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Physiologisches Institut der Freien Universität
Berlin und Institut für Leistungsmedizin

Prof. Dr. Ekkehard Zerbst
Prof. Dr. Harald Mellerowicz

Der Einfluß einer Hitze einwirkung auf das plasmatische
Gerinnungs- und Fibrinolyse system

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Agrawal, Bhuvnesh

Bareilly (Indien)

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Röcker

Korreferent: Prof. Dr. H. Brücher

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbe-
reiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.01.1984

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

1000 (1000) 1000

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Methodik	3
2.1	Versuchsablauf	3
2.2	Berechnung der Plasmavolumenveränderungen	6
2.3	Gerinnungsuntersuchungen	8
2.4	Gerinnungsinhibitoren	14
2.5	Fibrinolyse	15
2.6	Statistische Auswertung	17
3.	Ergebnisse	19
3.1	Gerinnungsuntersuchungen	19
3.2	Gerinnungsinhibitoren	23
3.3	Fibrinolyse	25
3.4	Plasmavolumen	25
4.	Diskussion	28
5.	Zusammenfassung	53
6.	Literaturverzeichnis	54

EINLEITUNG

Der menschliche Organismus ist in vielen Situationen dem Einfluß einer erhöhten Umgebungstemperatur ausgesetzt. Dieser Temperatureinfluß kann z.B. klimatisch oder auch berufsbedingt sein. In zunehmendem Maße setzt man sich freiwillig im Urlaub beim Sonnen oder in der Sauna einer Hitzeeinwirkung aus.

Die Folgen einer Hitzeeinwirkung auf den menschlichen Körper sind in Bezug auf den Wasser- und Salzhaushalt und auf das Herz-Kreislaufsystem durch zahlreiche Untersuchungen gut bekannt (20, 37, 57, 58, 59, 66, 84, 117, 137, 138, 139, 156). Unter diesen Bedingungen wird dem Körper Flüssigkeit vorwiegend aus dem interstitiellen Raum entzogen; das intrazelluläre Kompartiment bleibt weitgehend unverändert (84). In der letzten Zeit werden vermehrt biochemische Parameter, wie Proteine, Enzyme und Hormone während und nach Hitzeeinwirkung untersucht (22, 82, 138, 139). Röcker und Mitarbeiter (138, 139) zeigten, daß sich unter den Bedingungen einer Hitzedehydratation die Plasmaproteine durch Hämokonzentration und/oder Verschiebungen zwischen interstitiellem und intravasalem Raum erheblich verändern können. Besonders stark werden dabei α_2 -Makroglobulin und α_1 -Antitrypsin, die als Inhibitoren des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems eine wichtige physiologische Rolle spielen, beeinflusst (139).

Über das gesamte Gerinnungs- und Fibrinolysesystem, das als vorwiegend enzymatisches System z.B. durch eine Hitzeeinwirkung beeinflusst werden könnte, liegen jedoch nur spärliche Untersuchungsergebnisse vor (14, 22, 64, 115, 176, 190, 191, 192). Sie befassen sich im wesentlichen nur mit globalen Gerinnungs- und Fibrinolyseparametern. Bei den Untersuchungen

von Zwierzina und Mitarbeitern (190, 191, 192) wurden zwar auch einige Einzelfaktoren berücksichtigt, diese Studien erlauben aber keine eindeutigen Schlußfolgerungen, da bei diesen Experimenten, bei denen das gleiche Kollektiv an mehreren Tagen untersucht wurde, nur an einzelnen Tagen signifikante Veränderungen vorhanden waren.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es deshalb, das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System vor, während und einen längeren Zeitraum nach einer standardisierten Hitzeeinwirkung zu untersuchen. Dabei sollten vor allem folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. In welcher Richtung verändert sich das Gleichgewicht von Gerinnung und Fibrinolyse?
2. Nach welchem Zeitraum ist gegebenenfalls dieses Gleichgewicht wieder hergestellt?
3. Welche Einzelfaktoren des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems sind ggf. für die Veränderungen bzw. Wiederherstellung der Homöostase verantwortlich?

METHODIK

Bei den freiwilligen Versuchspersonen handelte es sich um 12 gesunde, männliche Probanden (177) im Alter von 18-26 Jahren. Als gesund galten Probanden, die bei einer gründlichen körperlichen Untersuchung und bei einer umfangreichen klinisch-chemischen Filteruntersuchung keine Krankheitszeichen aufwiesen, da verschiedene Erkrankungen mit Veränderungen der Blutgerinnung einhergehen (41, 44, 62, 63, 65, 67, 89, 102, 109, 113, 116, 146, 155, 157, 171, 180). Insbesondere wurde in der Anamnese darauf geachtet, daß keine Probanden mit orthostatischen Fehlregulationen in den Versuch miteinbezogen wurden, um die Gefahr des Kollabierens durch die Hitzeeinwirkung zu vermeiden.

Die gesunden Probanden wurden ausführlich über die Ziele, Methoden und den Verlauf dieser Untersuchung informiert. Die Versuchsteilnehmer wurden unter erfahrener Aufsicht einer intermittierenden Hitzeeinwirkung von 70 - 75°C und 10 - 20 % relativer Luftfeuchtigkeit 4 Stunden lang ausgesetzt (Abb.1).

Während der 4 Pausen von jeweils 10 Min. Dauer befanden sich die Probanden in einer Umgebungstemperatur von 19 - 21°C. Während dieser Pausen hatten die Probanden die Möglichkeit, sich durch Duschen abzukühlen.

Nach der Hitzedehydratation hielten sich die Probanden weitere 3 Std. zur Beobachtung in einer thermoneutralen Umgebung auf. Blutabnahmen erfolgten vor (A), am Ende (B) der Hitzebelastung, unmittelbar (C), 90 Min. (D) und 180 Min. (E) nach der Hitzebelastung (Abb. 1).

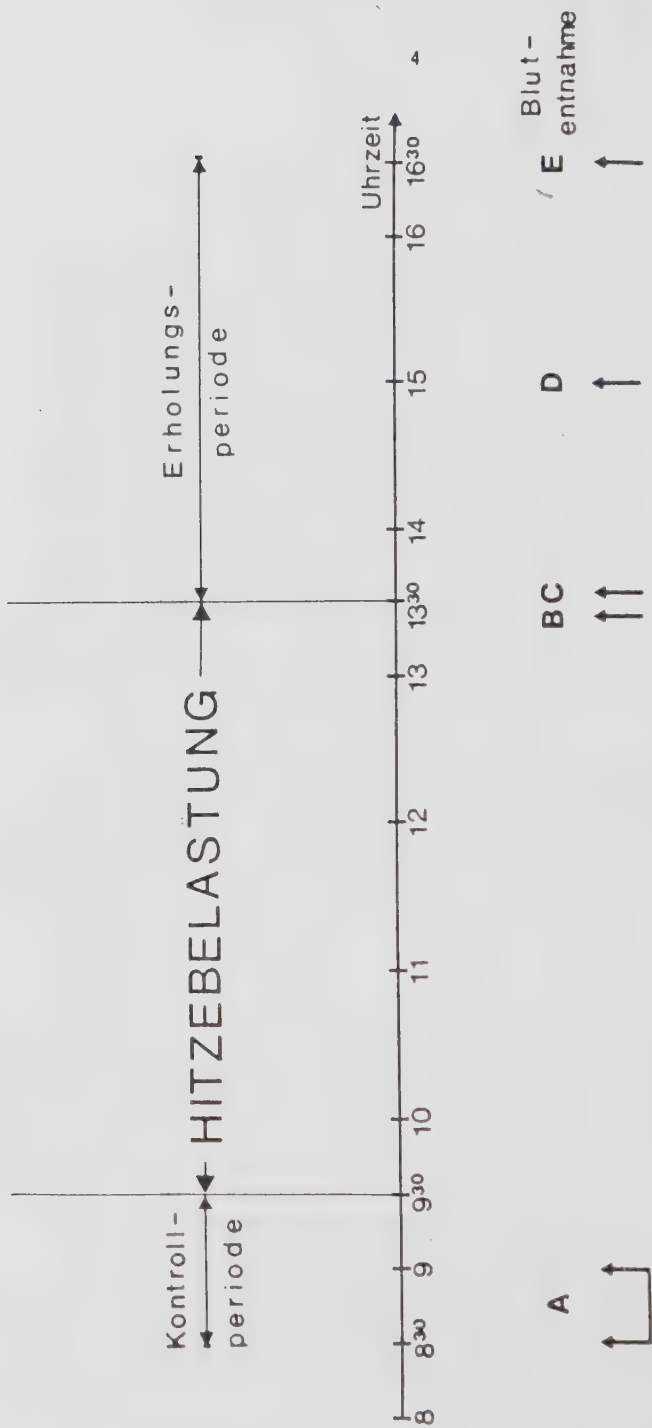


Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes einschließlich Blutentnahmezeitpunkten

Während der gesamten Versuchszeit wurde keine Flüssigkeit aufgenommen. Nach dem Zeitpunkt C bekamen die Probanden ein leichtes fettfreies Mittagessen.

Sowohl das PV als auch viele Blutbestandteile, insbesondere Plasmaproteine können durch eine Änderung der Körperposition beeinflusst werden (50, 53, 141, 164, 174, 182, 187). Um den Einfluß der Orthostase, körperlicher Belastung (13, 15, 16, 17, 25, 41, 57, 72, 77, 80, 81, 106, 108, 121, 125, 131, 132, 148, 150, 184, 185) und Vasookklusion (90, 136, 164) zu vermeiden, erfolgten die Blutentnahmen stets nach einer Ruhephase, liegend und an einer ungestauten Vene.

Um die Analysen der Blut- und Serumproben nicht durch unterschiedliche Nahrungsaufnahme zu beeinflussen, durften die Probanden innerhalb der letzten 8 Stunden vor Versuchsbeginn eine geringe Flüssigkeitsmenge (200 ml) in Form von leichtem Tee, Selters oder Fruchtsaft und eine geringe festgelegte Menge von Kohlenhydraten zu sich nehmen. Fett- und proteinhaltige Nahrung sowie Alkoholaufnahme und Rauchen waren nicht erlaubt.

Um den Einfluß von interindividuellen Unterschieden und zirkadianen Rhythmen, wie sie für verschiedene hier untersuchte Parameter bekannt sind (9, 18, 100, 101, 103, 130, 137, 145, 146, 153, 188), abzuschätzen, wurde für jeden Versuchsteilnehmer eine Kontrolluntersuchung in thermisch neutraler Umgebungstemperatur durchgeführt, die durch Losentscheid vor oder nach dem Hitzeversuch lag.

Der Mindestabstand zwischen Kontroll- und Hitzeversuch betrug 6 Tage, um den Einfluß von Langzeiteffekten

zu vermeiden. Bei den Kontrollexperimenten wurden die beiden Zeitpunkte B und C zu einem Zeitpunkt B/C zusammengefaßt.

Die Flüssigkeitsverluste durch Schweißabgabe der Probanden wurden mit Hilfe der Körpergewichtsabnahme abgeschätzt. Dies ist eine ausreichende Approximation, da die anderen möglichen Flüssigkeitsverluste praktisch zu vernachlässigen sind (87).

Da bekanntliche eine Hitzedehydratation zu einer Verminderung des PV führt, könnten sich die Gerinnungsparameter schon durch diese Hämokonzentration entsprechend verändern. Um diesen Konzentrationseffekt zu ermitteln, wurden die PV-Veränderungen in Bezug auf den Kontrollwert mit Hilfe der Hämoglobin-Konzentration und der Hämatokrit-Werte nach folgender Formel berechnet (167):

$$\% \Delta PV = 100 \cdot \frac{Hb [g \cdot l^{-1}]_A}{Hb [g \cdot l^{-1}]_B} \times \frac{1 - Hct [l \cdot l^{-1}]_B}{1 - Hct [l \cdot l^{-1}]_A} - 100$$

wobei % ΔPV = Prozentuale Veränderung des Plasmavolumens

$Hb_{A,B}$ = Hämoglobinkonzentration zum Zeitpunkt A bzw. B

$Hct_{A,B}$ = Hämatokrit zum Zeitpunkt A bzw. B

Für den Index B wurden außerdem noch die entsprechenden Werte für C, D und E eingesetzt. Die Hämoglobin-Bestimmung erfolgte photometrisch mit der Cyan-Hämoglobin-Methode (135). Es wurden zu jedem Zeitpunkt jeweils 5-fach Bestimmungen durchgeführt. Der Variationskoeffizient (VK) für die Hämoglobin-Bestimmung in der Serie lag unter 1 % ($n = 20$).

Zur Ermittlung des Hämatokrit-Wertes wurde eine Ecco-Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge benutzt. Die Einzelwerte wurden jeweils aus 5 Bestimmungen ermittelt.

Der VK lag unter 1,5 % (n = 20).

Für die gerinnungsanalytischen Untersuchungen wurde Citratplasma verwendet, welches durch die sofort nach der Entnahme erfolgte Zentrifugation (bei +4°C) aus Citratblut (Vollblut 9 : 10 mit Citratpuffer verdünnt) gewonnen wurde. Aus diesem Citratplasma wurden dann sofort alle gerinnungsanalytischen Messungen durchgeführt mit 2 Ausnahmen (die immunologischen Bestimmungen von Antithrombin III und Fibrinogen wurden aus Heparinplasma durchgeführt, welches sofort nach der Zentrifugation bis zur weiteren Verarbeitung bei -40°C tiefgefroren wurde).

Die Gerinnungsuntersuchungen wurden am Schnitger-Groß Koagulometer durchgeführt. Der VK in der Serie lag bei allen untersuchten Parametern unter 2 %.

Folgende Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter sind in der vorliegenden Studie untersucht worden:

1. GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN

1. Globale Gerinnungstests

1.1.1 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

1.1.1.1 Prinzip: Der PTT-Test ist eine Globalbestimmung des endogenen Gerinnungssystems. Er erfaßt die Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II und I. Das PTT-Reagenz ist ein Lipidextrakt aus Humanplazenten und enthält Plättchen-Faktor 3 im Überschuß. Zur maximalen Oberflächenaktivierung ist Kaolin (Aluminium-Silikat) im Ansatz enthalten (= aktiviertes PTT = aPTT).

Nach Plasma und Calcium Zugabe wurde die Gerinnungszeit bestimmt, wobei, wie üblich, die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin als Indikatorreaktion dient.

Die PTT wird auch von den Gerinnungsinhibitoren Antithrombin III und Antithrombin VI (Spaltprodukt des Fibrinogens) beeinflusst.

1.1.1.2 Analytik: 100 µl Citratplasma werden mit 100 µl PTT-Reagenz-Kaolingemisch bei 37°C inkubiert. Nach 2 Minuten werden 100 µl bei 37°C vorgewärmtes CaCl_2 hinzugegeben und die Gerinnungszeit in üblicher Weise bestimmt.

1.1.1.3 Referenzbereich: 30-40 Sekunden

1.1.2 Prothrombinzeit nach Quick (= Thromboplastin-Zeit = TPZ)

1.1.2.1 Prinzip: Die Prothrombinzeit ist ein Globaltest für die Funktion des exogenen Gerinnungsweges und erfaßt die Faktoren VII, X, V,

II und I. Als Gewebsthromboplastin wird ein thromboplastischer Extrakt aus menschlichen Plazenten zugesetzt, welches eine abgestimmte Menge an Calcium enthält. Citratplasma wird mit Calcium-Thromboplastin, das im Überschuß Gewebefaktor III enthält, inkubiert.

1.1.2.2 Analytik: 100 µl Citratplasma werden 30 Sekunden bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl auf 37°C vorgewärmte Thromboplastin-Lösung (die auch Ca^{++} enthält) hinzugefügt und die Gerinnungszeit in üblicher Weise bestimmt.

1.1.2.3 Referenzbereich: 13-17 Sekunden

1.1.3 FS (Lösliche Fibrinkomplexe)-Test

1.1.3.1 Prinzip: Der FS-Test weist lösliche Fibrinkomplexe im Plasma nach (z.B. in vivo bei Beginn einer intravasalen Gerinnung). Das FS-Reagenz besteht aus einer Suspension von menschlichen Erythrozyten (Blutgruppe 0 Rh -), die mit menschlichen Fibrinmonomeren beladen sind. In Anwesenheit von löslichem Fibrin tritt eine Agglutination auf; Fibrinogen und Fibrinogen/Fibrin-Spaltprodukte (FSP) lösen keine Reaktion aus. Der Test fällt erst bei einer Konzentration von über 20 µg löslichem Fibrin/ml positiv aus.

1.1.3.2 Analytik: 100 µl Citratplasma werden mit 50 µl FS-Reagenz versehen und 10 Minuten bei 37 °C inkubiert. Anschließend wird

dieses Gemisch auf einen Objektträger gebracht, worauf es 6 Minuten geschwenkt wird und der Reaktionsablauf gegen die positiven und negativen Kontrollen abgelesen wird.

1.1.3.3 Referenzwert: Negativ

1.2 Einzelfaktoren des Gerinnungssystems

1.2.1 Fibrinogen (Faktor I) - Koagulometrische Bestimmung (Aktivität)

1.2.1.1 Prinzip: Durch Zugabe von Thrombin im Überschuß wird das Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt. Um die Inhibitoren der Gerinnung möglichst abzuschwächen, wird eine verdünnte Citratplasmalösung eingesetzt.

1.2.1.2 Analytik: 200 µl Citratplasmaverdünnung (1 : 10 im Barbitalpuffer) werden 30 Sekunden bei 37°C inkubiert. Anschließend wird das Fibrinogen-Reagenz (Thrombin) zugegeben und die Gerinnungszeit in üblicher Weise bestimmt.

1.2.1.3 Referenzbereich: 1,5 - 4,5 g/l

1.2.2 Fibrinogen - Immunologische Bestimmung (Konzentration)

1.2.2.1 Prinzip: Diese Untersuchung erfolgte mit Hilfe der radialen Immundiffusionsmethode (94) auf Agaroseplatten, welche Antikörper gegen Fibrinogen enthalten. Durch Zugabe von Fibrinogen-haltigem Heparinplasma ent-

steht ein Präzipitationsring (als Ergebnis der Antigen-Antikörperreaktion), dessen Fläche der Fibrinogenkonzentration der Probe direkt proportional ist.

1.2.2.2 Analytik: 5 µl Heparinplasma werden in die Vertiefung einer Agaroseplatte mit gegen Fibrinogen gerichteten Antikörper zugegeben und es wird nach 72 Stunden der Durchmesser des entstehenden Präzipitationsrings gemessen. Die Konzentration in der Probe wird mit Hilfe einer Eichkurve ermittelt.

1.2.2.3 Referenzbereich: 1,5 - 4,5 g/l

1.2.3 Prothrombin (Faktor II)

1.2.3.1 Prinzip: Das Faktor-II-Mangelplasma enthält $\leq 1\%$ Faktor II-Aktivität; alle anderen Gerinnungsfaktoren sind in ausreichender Menge vorhanden. Durch Zugabe von Probenplasma und Bestimmung der Gerinnungszeit (n. Calcium Thromboplastin bzw. Thromborel^R Gabe) ist die Gerinnungszeit nur von der Faktor II-Aktivität der Probe abhängig.

1.2.3.2 Analytik: Es werden je 100 µl Faktor II-Mangelplasma und Probencitratplasmaverdünnung (1 : 20 in Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung) 30 Sekunden bei 37°C inkubiert. Anschließend wird 200 µl vorgewärmte Thromboplastinlösung hinzugefügt und die Gerinnungszeit in üblicher Weise bestimmt. Anhand einer Eichkurve wird die Zeit in "%-Aktivität" errechnet.

Die Eichkurve wird aus verschiedenen Konzentrationen eines Standardplasmas von gesunden Spendern ermittelt.

1.2.3.3 Referenzbereich: 70 - 120 %

1.2.4 Faktor VIII

1.2.4.1 Prinzip: Das Faktor VIII-Mangelplasma enthält eine Faktor VIII-Aktivität ≤ 1 %. Die Faktor VIII-Aktivität im Probenplasma wird durch Zugabe von Probenplasma zum Faktor VIII-Mangelplasma und PTT-Reagenz und anschließender CaCl_2 -Gabe bestimmt.

1.2.4.2 Analytik: 100 μl Probencitratplasmaverdünnung (1 : 5 mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer) wird mit je 100 μl Faktor VIII-Mangelplasma und PTT-Reagenz (Pathrombin^R) genau 6 Minuten bei 37°C inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von 100 μl vorgewärmtem CaCl_2 die Gerinnungszeit bestimmt und die prozentuale Aktivität anhand einer Eichkurve ermittelt.

1.2.4.3 Referenzbereich: 70 - 120 %

Anmerkung: Durch einen technischen Fehler wurde die Verdünnung des Citratplasmas unterlassen. Nach Rücksprache mit dem Hersteller (Firma Behringwerke) haben wir jedoch erfahren, die Verdünnung diene nur der Abschwächung der Gerinnungsinhibitoren und daher könnten die Veränderungen durchaus verwendet werden. Die Veränderungen können dadurch jedoch etwas weniger stark ausgeprägt sein, da der Inhibitorgehalt zu einem systematisch niedrigeren Wert führen kann.

1.2.5 Faktor X

Prinzip, Analytik und Referenzbereich wie beim Faktor II.

1.2.6 Faktor XII

1.2.6.1 Prinzip: Bei Zugabe von Probenplasma zum Faktor XII-Mangelplasma und Bestimmung der PTT ist diese allein vom Faktor XII-Gehalt im Probenplasma abhängig.

1.2.6.2 Analytik: 100 µl Probencitratplasmaverdünnung (1 : 5 in Veronalpuffer) wird mit je 100 µl Faktor XII-Mangelplasma und aktiviertem Cephaloplastin (ActinTM) vermischt und 2 Minuten inkubiert. Anschließend wird 100 µl vorgewärmtes CaCl₂ zugegeben und die Gerinnungszeit bestimmt. Der Faktor XII-Gehalt wurde dann anhand einer Eichkurve ermittelt.

1.2.6.2 Referenzbereich: 70 - 120 %

2. GERINNUNGSSINHIBITOREN

2.1 Globaltest

2.1.1 Plasma Thrombinzeit (TZ)

2.1.1.1 Prinzip: Diese Untersuchung wird durch Zugabe von Rinderthrombin zum Probenplasma durchgeführt. Unter diesen Umständen ist die Gerinnungszeit vom Fibrinogen- sowie Antithrombine III und VI-Gehalt des Probenplasmas abhängig.

2.1.1.2 Analytik: Je 100 µl Probencitratplasma und Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung werden gemischt und 20-30 Sekunden bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 100µl Test-Thrombin-Gebrauchlösung (= 0,3 IU) hinzugegeben und die Gerinnungszeit wie üblich bestimmt.

2.1.1.3 Referenzbereich: 17 - 24 Sekunden

2.2 Spezifischer Test

2.2.1 Antithrombin III (AT III)

Als wichtigster Gerinnungsinhibitor wurde der Gerinnungsinhibitor AT III untersucht.

2.2.1.1 Prinzip und Analytik wie 1.2.2.

2.2.1.2 Referenzbereich: 17 - 30 mg/dl

3. FIBRINOLYSE SYSTEM

3.1 Globaltest

3.1.1 Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP)

3.1.1.1 Prinzip: Zunächst wird das Plasma mit Proteaseninhibitor und Thrombin-Lösung versetzt und abzentrifugiert, um fibrinogenfreies Serum zu gewinnen. Dies wird mit einer Suspension von Staphylococcus aureus Newman D₂C vermischt. Letzterer trägt an seiner Oberfläche den "Clumping Factor", welcher beim Vorhandensein von Fibrinogen, Fibrinmonomeren und der Spaltstücke X und Y eine makroskopisch sichtbare Verklumpung aufweist.

3.1.1.2 Analytik: 1 ml Citratplasma wird mit 1 ml Test-Thrombin-Gemisch (15 IU Rinderthrombin in 1 ml 0,025 M CaCl₂-Lösung) und 50 µl Aprotinin (ein polyvalentes Proteinaseinhibitor mit 250 Antiplasmin-Einheiten) vermischt und 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Das entstehende Gerinnsel wird abzentrifugiert. Es werden 50 µl des Überstandes (Serums) mit der gleichen Menge einer Staphylokokken-Suspension auf einer Latexplatte aufgetragen und mit einem Rührstab vermischt. Nach 2 Minuten vorsichtigem Schwenken wird die Agglutination geprüft.

3.1.1.3 Referenzwert: Negativ.

3.2 Spezifischer Test

3.2.1 Plasmin/Plasminogen-Konzentration

Dies wurde als spezifische Untersuchungsmethode zur Erfassung des Fibrinolysesystems

verwendet.

3.2.1.1 Prinzip und Analytik: s. 1.2.2.

3.2.1.2 Referenzbereich: 6 - 25 mg/dl

Zur Durchführung der o.g. Untersuchungen wurden Reagenzien von folgenden Herstellern verwendet:

Hämoglobin-Bestimmung: Fa. Boehringer-Mannheim

FS-Bestimmung : Fa. Boehringer-Mannheim

Faktor XII : Fa. Merz und Dade

Alle anderen Untersuchungen wurden mit Reagenzien der Fa. Behringwerke durchgeführt.

Die Richtigkeit der untersuchten Parameter wurde, soweit vorhanden, mit Referenzplasmen bzw. Seren kontrolliert.

STATISTISCHE AUSWERTUNG (149)

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des parameterfreien Wilcoxontests. Zur Charakterisierung der Stichproben wurden als zentrale Tendenzen die Medianwerte ($\tilde{x}$) angegeben. Als Maß für die Streuung diente der Bereich zwischen dem 25. und 75. Perzentilpunkt (P_{25} bzw. P_{75}).

Definition des Medianwertes

Der Medianwert ($\tilde{x}$) einer Stichprobe ist definiert als der mittlere Wert (wenn eine ungerade Anzahl von Beobachtungen vorliegt) oder als das arithmetische Mittel der beiden mittleren Werte (wenn eine gerade Anzahl von Beobachtungen vorliegt) der nach der Größe geordneten Stichprobe.

Im Falle einer zum Mittelwert ($\bar{x}$) symmetrischen Verteilung, z.B. der Normalverteilung, entspricht der Medianwert dem arithmetischen Mittel.

Definition der 25. bzw. 75. Perzentile

Wenn eine Anzahl von Meßdaten der Größe nach geordnet ist, dann heißen die Werte, die diese Werte in hundert gleiche Teile aufteilen, Perzentile und werden mit $X_{(P_1)}, X_{(P_2)}, \dots, X_{(P_{99})}$ (allgemein $X_{(P_x)}$) bezeichnet.

Die Berechnung der Perzentile erfolgte nach der folgenden Formel:

P_{25} bzw. P_{75} ist der l -te geordnete Stichprobenwert mit $l = 0,25 (n+1)$ bzw. $0,75 (n+1)$.

Lag ein Perzentilpunkt zwischen zwei Rangwerten, wurde linear interpoliert. Die 50. Perzentile entspricht dem Medianwert.

Alle in der vorliegenden Arbeit verwendeten Maßeinheiten und Abkürzungen wurden im SI-Einheitensystem angegeben.

ERGEBNISSE

(Tabellen 1 - 4)

1. GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN (Tabelle 1)

1.1 Globale Gerinnungstests

1.1.1 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die PTT war beim Kontrollversuch nicht signifikant verändert. Nur zum Zeitpunkt E lag ein signifikant geringerer Wert vor ($p < 0,05$).

Im Gegensatz dazu war sie beim Saunaversuch zu den Zeitpunkten B (nach 4 Stunden Sauna, $p < 0,01$), C (10 Minuten nach B, $p < 0,005$) und E (180 Minuten nach Saunabeendigung, $p < 0,01$) signifikant verkürzt, nicht jedoch zum Zeitpunkt D (90 Minuten nach Saunabeendigung).

1.1.2 Prothrombinzeit nach Quick (Thromboplastinzeit)

Die Veränderungen dieses Wertes waren weder beim Kontroll- noch beim Saunaversuch signifikant.

1.1.3 FS-Test

Der FS-Test fiel bei allen Kontroll- und Saunaversuchen negativ aus.

1.2 Einzelfaktoren des Gerinnungssystems

1.2.1 Fibrinogen (Faktor I) - Koagulometrische Bestimmung

Es war bei der Kontrolluntersuchung nur

zum Zeitpunkt E ($p < 0,05$) signifikant erhöht. Bei der Hitzebelastung stieg es zu den Zeitpunkten B, C und D signifikant ($p < 0,05$) über den Kontrollwert an.

1.2.2 Fibrinogen - Immunologische Bestimmung

Die Fibrinogenkonzentration während des Kontrollversuches veränderte sich nicht signifikant. Bei den Hitzestressversuchen stieg sie, ausgehend von einem Kontrollwert in Höhe von 2,54 g/l, zu den Zeitpunkten B (2,86 g/l, $p < 0,005$), C (2,84 g/l, $p < 0,005$) sowie D (2,71 g/l, $p < 0,005$) signifikant über den Kontrollwert an.

1.2.3 Faktor II

Beim Kontrollversuch wurde eine deutliche Erniedrigung ($p < 0,05$) der Faktor II-Aktivität nur zum Zeitpunkt D gefunden. Im Gegensatz dazu war sie bei der Hitzebelastung zu den Zeitpunkten B, C und D deutlich (jeweils $p < 0,05$) erhöht.

1.2.4 Faktor VIII

Trotz des systematischen Fehlers wies die Faktor VIII-Aktivität die deutlichsten Veränderungen auf. Bei der Kontrolluntersuchung war sie zu den Zeitpunkten D ($p < 0,05$) und E ($p < 0,01$) erhöht. Beim Hitzeversuch war sie zu allen Zeitpunkten (B, C, D und E) gegenüber dem Ausgangswert stark erhöht ($p < 0,005$).

Tab. 1: Gerinnungsuntersuchungen

Parameter	Einheit	Zeitpunkt									
		Hitzebelastung					Kontrolle				
		A	B	C	D	E	A	B/C	D	E	
1.1 Globale Gerinnungstests											
1.1.1 Partielle Thromboplastinzeit	Sek.	35,8 34,7 39,2	33,9** 33,4 37,4	34,0*** 33,2 37,3	34,2 33,3 37,7	34,3** 33,6 35,3	35,6 34,3 38,1	35,8 35,0 38,7	36,0 34,7 38,9	34,9* 33,1 36,2	
1.1.2 Prothrombinzeit	Sek.	14,4 14,1 15,2	15,2 14,3 15,4	15,0 14,5 15,2	15,3 15,0 15,5	15,5 15,2 15,6	14,9 14,1 15,5	15,0 14,4 15,7	15,0 14,6 15,2	15,0 14,3 15,8	
1.1.3 FS-Test	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	
1.2 Einzelfaktoren des Gerinnungssystems											
1.2.1 Fibrinogen (koagulometrisch)	(= g/l)	1,90 1,84 1,98	1,95* 1,84 2,07	1,93* 1,87 2,09	2,00* 1,84 2,16	1,83 1,77 2,00	1,79 1,65 2,06	1,78 1,62 1,89	1,84 1,74 1,90	1,93* 1,82 2,17	
1.2.2 Fibrinogen (immunologisch)	(= g/l)	2,54 2,38 2,81	2,86*** 2,47 3,00	2,84*** 2,73 3,04	2,71*** 2,61 2,92	2,81 2,37 3,03	2,47 2,18 2,73	2,47 2,30 2,85	2,43 2,33 2,80	2,40 2,29 3,06	
1.2.3 Faktor II	% Aktivität	96 93 112	105* 102 119	105* 102 118	117* 106 127	102 95 131	100* 90 108	98* 88 101	98 91 112	100 94 110	
1.2.4 Faktor VIII	% Aktivität	223 166 237	331*** 237 409	381*** 254 422	317*** 224 425	308*** 264 369	200 140 255	250 160 269	265* 168 310	271** 210 335	
1.2.5 Faktor X	% Aktivität	107 76 175	165*** 132 207	138*** 110 194	137*** 109 184	108 91 139	104 89 142	125 84 143	122 94 145	116 94 157	
1.2.6 Faktor XII	% Aktivität	94 84 107	105* 91 135	102* 91 139	109*** 87 120	97 85 130	94 85 108	90 83 100	95 84 105	105* 87 120	

a) Veränderungen gegenüber Zeitpunkt A

* 0,01 < p < 0,05

** 0,005 < p < 0,01

*** p < 0,005

b) Die Zahlen unterhalb der Medianwerte geben jeweils die P₂₅ (links) und P₇₅ (rechts) an

1) Veränderung zum Zeitpunkt A beim Kontrollversuch signifikant höher als beim Saunaversuch.

1.2.5 Faktor X

Beim Kontrollexperiment zeigte die Faktor X-Aktivität keine signifikante Veränderungen während der gesamten Beobachtungsperiode. Bei der Hitzebelastung stieg sie von einem Ausgangswert von 107 % auf 165 % zum Zeitpunkt B und 138 % zum Zeitpunkt C (p jeweils $< 0,005$) an. Noch 90 Minuten nach der Belastung war sie mit 137 % ($p < 0,01$) noch deutlich erhöht.

1.2.6 Faktor XII

Beim Kontrollversuch wurde eine Veränderung nur bei E ($p < 0,05$) mit 105 % gegenüber dem Ausgangswert von 94 % gefunden. Beim Saunaversuch traten deutliche Unterschiede zum Ausgangswert (94 %) zu den Zeiten B (105 %, $p < 0,05$), C (102 %, $p < 0,05$) und D (109 %, $p < 0,005$) auf.

2. GERINNUNGSINHIBITOREN (Tabelle 2)

2.1 Globaltest

2.1.1 Plasma Thrombinzeit (TZ)

Die TZ zeigte weder bei der Kontroll- noch bei der Belastungsuntersuchung signifikante Veränderungen.

2.2 Spezifischer Test

2.2.1 Antithrombin III (AT III)

Während beim Kontrollversuch die AT III Konzentration unverändert blieb, zeigte sie bei den Saunaersuchen zu allen Zeitpunkten deutliche Veränderungen an ($p < 0,005$): A: 25,8 mg/dl, B: 28,2 mg/dl, C: 29,4 mg/dl, D: 28,3 mg/dl und E: 27,9 mg/dl.

Tab. 2: Gerinnungsinhibitoren

Parameter	Einheit	Zeitpunkt							
		Hitzebelastung				Kontrolle			
		A	B	C	D	E	A	B/C	D
2.1 Globaltest									
2.1.1 Plasmathrombinzeit	Sek.	19,6 18,8 20,1	20,0 18,9 20,3	20,1 19,2 20,5	19,7 18,7 20,5	19,6 19,0 20,7	19,5 18,6 20,3	20,0 19,2 20,6	19,6 19,0 21,0
2.2 Spezifische Untersuchung									
2.2.1 Antithrombin III	mg/dl	25,8 24,8 28,9	28,2*** 27,2 31,3	29,4*** 28,0 31,2	28,3*** 25,9 31,2	27,9*** 27,2 29,6	25,1 24,5 27,5	25,7 24,3 27,6	25,4 24,7 27,4

a) Veränderungen gegenüber Zeitpunkt A

*** $p < 0,005$ b) Die Zahlen unterhalb der Medianwerte geben jeweils die P_{25} (links) und P_{75} (rechts) an.

3. FIBRINOLYSE SYSTEM (Tabelle 3)

3.1 Globaltest

3.1.1 Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP)

Der FSP-Test fiel bei allen Untersuchungen negativ aus.

3.2 Spezifischer Test

3.2.1 Plasmin/Plasminogen Konzentration

Auch hier konnten beim Kontrollversuch keine wesentlichen Unterschiede gefunden werden. Beim Saunaersuch stieg die Konzentration ausgehend von einer Konzentration von 11,1 mg/dl auf 11,7 mg/dl (B, $p < 0,005$) und blieb zu den Zeiten C und D mit 12,1 mg/dl bzw. 11,7 mg/dl noch deutlich erhöht (p jeweils $< 0,01$).

4. PLASMAVOLUMEN (Tabelle 4)

Das Plasmavolumen wurde durch 4 Stunden Hitzebelastung im Durchschnitt um ca. 12,8% ($p < 0,005$) gegenüber dem Ausgangswert vermindert. In der Erholungsphase stieg es kontinuierlich wieder an, war jedoch bei E noch 4,8 % kleiner als der Ausgangswert ($p < 0,005$).

Tab. 3: Fibrinolysestest

Parameter	Einheit	Zeitpunkt												
		Hitzebelastung					Kontrolle							
		A	B	C	D	E	A	B/C	D	E				
3.1 Globaltest														
3.1.1 Fibrinogen-Spaltprodukte	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
3.2 Spezifischer Test														
3.2.1 Plasmin/Plasminogen	mg/dl	11,1 10,6	11,4 12,2	11,7*** 13,6	12,1** 11,8	11,7** 13,5	11,4 12,9	10,9 11,9	11,3 10,9	11,0 10,6	11,5 12,0	10,8 12,4	11,5 12,4	11,5 12,4

a) Veränderungen gegenüber Zeitpunkt A

** 0,005 < p < 0,01

*** p < 0,005

b) Die Zahlen unterhalb der Medianwerte geben jeweils die P₂₅ (links) und P₇₅ (rechts) an

Tab. 4: Plasmavolumen

Parameter	Einheit	Zeitpunkt									
		Hitzebelastung					Kontrolle				
		A	B	C	D	E	A	B/C	D	E	
4.1 Plasmavolumen	ml	2592 2509	2222*** 2165	2226*** 2322	2412*** 2306	2432*** 2598	2595 2509	2485 2446	2596 2610	2488 2658	2432 2628
4.2 Plasmavolumen	% A = 100%	100	87,2*** 86,8	89,4*** 91,7	94,5*** 91,5	96,2*** 97,7	100	97,4 96,8	100,2 101,7	98,0 103,3	97,1 101,6

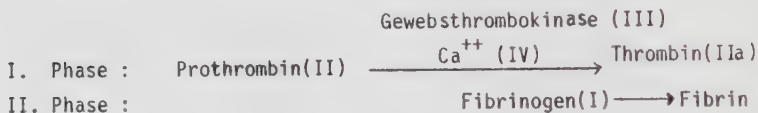
a) Veränderungen gegenüber Zeitpunkt A

*** p < 0,005

b) Die Zahlen unterhalb der Medianwerte geben jeweils die P_{25} (links) und P_{75} (rechts) an

DISKUSSION

Die Grundlagen der heutigen Vorstellung über die Blutgerinnung verdankt man v.a. Morawitz, der 1904/05 sein klassisches Gerinnungsschema veröffentlichte, in der er 4 Gerinnungsfaktoren und folgenden Ablauf der Blutgerinnung postulierte (110):



Dieses Schema ist als Grundgerüst noch nach wie vor gültig, obwohl viele Erweiterungen und Ergänzungen durch klinisch orientierte Forschungsarbeit an Patienten mit Gerinnungsdefekten hinzugefügt worden sind. Zusätzlich sind auch Inhibitoren der Gerinnung entdeckt (z.B. die Antithrombine I-VI) und deren Zusammenhang mit verschiedenen pathologischen Zuständen untersucht worden. Die Fortschritte auf diesem Gebiet in der letzten Zeit beruhen auf neuen biochemischen Erkenntnissen, nämlich die Inter-Relation und -aktion der einzelnen Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren sowie deren Inhibitoren (154).

Auch die Kenntnisse über die Fibrinolyse haben in letzter Zeit große Fortschritte gemacht. Die meisten Komponenten der Fibrinolyse sind zwischen 1930-1959 entdeckt worden, zu denen man v.a. Plasminogen, Plasmin, Antiplasmin, Streptokinase und Urokinase zählen kann. Die Bedeutung des Hageman Faktors (XII), des high molecular weight kininogen und des Präkallikrein ist erst später gefunden worden. Der Forschungsschwerpunkt der letzten Zeit lag v.a. in der Untersuchung der Regulation (Aktivierung und Inhibition) der Fibrinolyse unter verschiedenen physiologischen

und pathologischen Bedingungen. Die heutigen Vorstellungen über den Ablauf der Fibrinolyse und der Blutgerinnung sind in den Abb. 2 und 3 in wesentlichen Zügen zusammengefaßt.

Hippokrates und Aristoteles versuchten die Auslösung der Blutgerinnung durch Kälteeinwirkung zu erklären. Diese Hypothese konnte erst im 18. Jahrhundert durch Hewson endgültig widerlegt werden (110). Insgesamt ist der Einfluß der Temperatur auf die menschliche Blutgerinnung und Fibrinolyse wenig untersucht worden. Die Autoren führten dabei ausschließlich kurze Expositionen (weniger als 120 Minuten Gesamtbeobachtungszeit) durch (14, 22, 64, 115, 176, 190, 191, 192). Nur Zwierzina et al. fanden vereinzelt eine Zunahme der Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XII (190, 191, 192).

In den vorliegenden Experimenten, die eine längere Nachbeobachtungszeit von 4 Stunden umfaßten, wurde der Einfluß einer längeren Hitzebelastung auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse untersucht.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen konnten hier erhebliche Aktivitätssteigerungen der Gerinnungsparameter beobachtet werden. Ein Grund dafür könnte sein, daß die früheren Untersuchungen im wesentlichen auf Tests beruhen (14, 22, 64, 115, 176), die relativ unempfindlich sind (24, 83, 130, 143, 153, 188). In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmalig eine signifikante Verkürzung der PTT von 35,8 auf 33,9 Sekunden nachgewiesen werden (Tabelle 1). Dagegen blieb die TPZ unverändert. Aus diesen Befunden ist zu folgern, daß die hitzebedingte Steigerung der Blutgerinnung vorwiegend durch eine Aktivierung des endogenen Systems ausgelöst wird, der wahrscheinlich den wichtigeren Weg darstellt (11, 52). Es ist überraschend, daß sich die deutlichen Veränderungen der Faktoren X, II und I nicht auf die TPZ ausge-

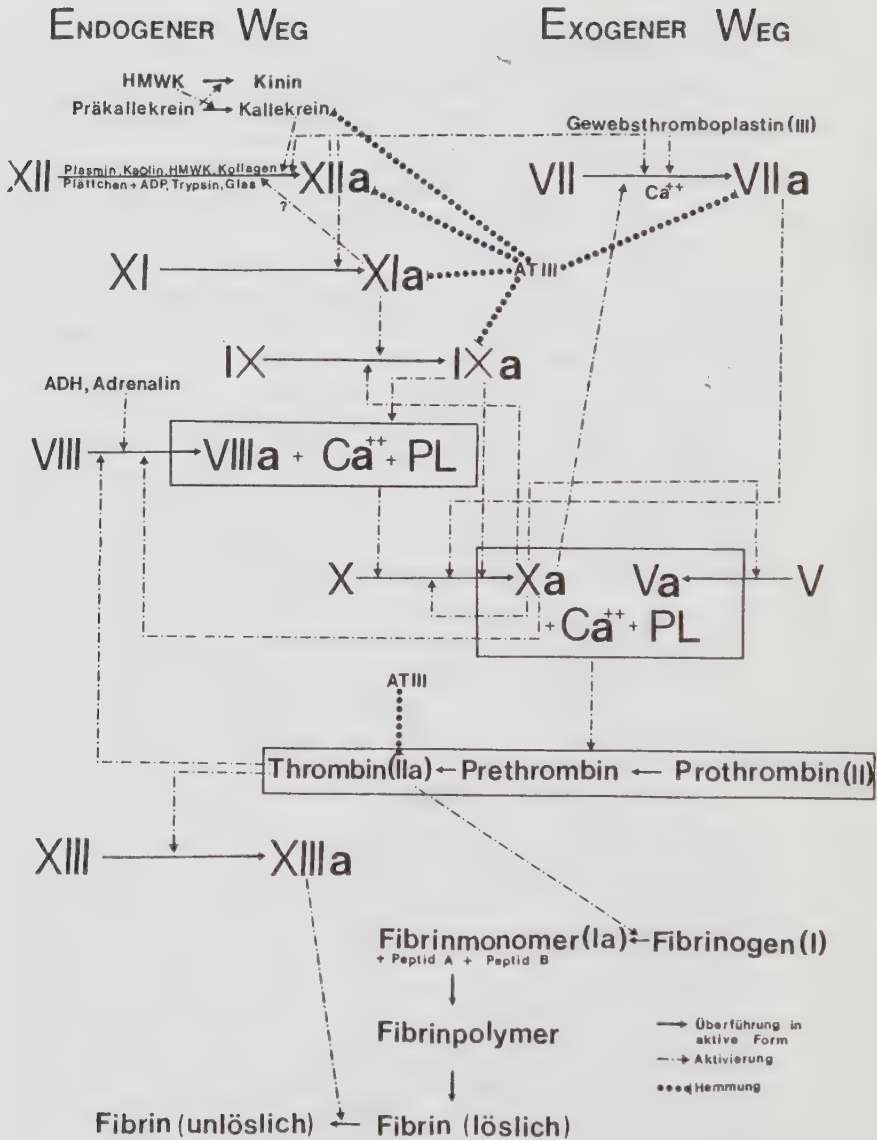
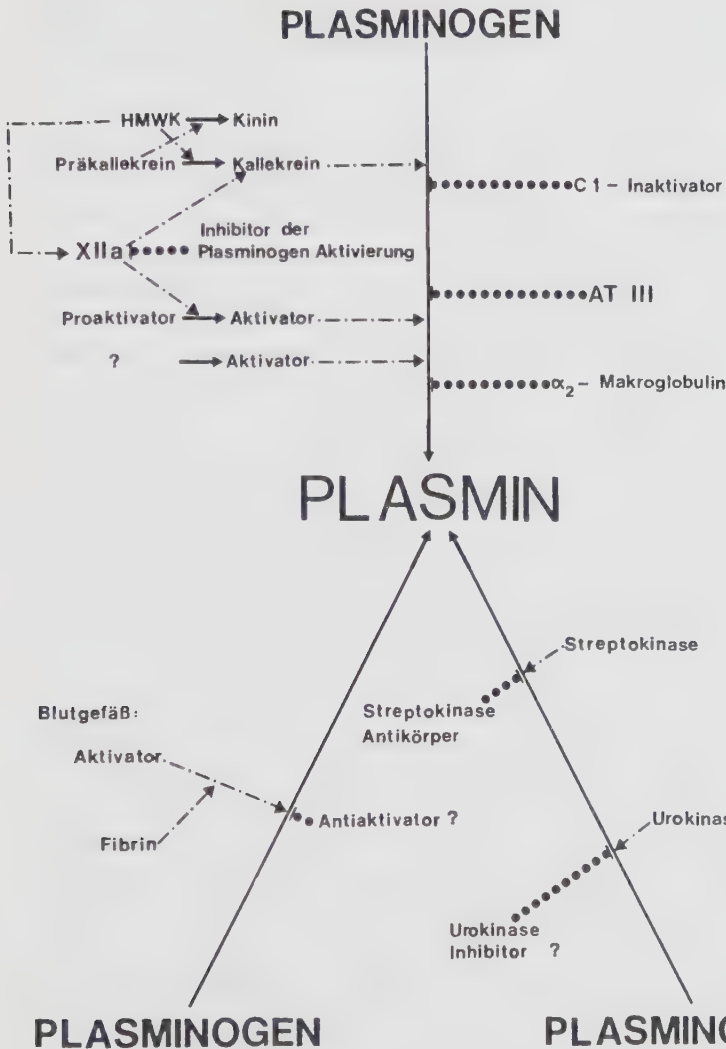


Abb. 2: Schema der Blutgerinnung und einige bekannte Interaktionen und Inter-Relationen zwischen den einzelnen Faktoren

INTRINSISCHE AKTIVIERUNG



EXTRINSISCHE AKTIVIERUNG

EXOGENE AKTIVIERUNG

Abb. 3: Konzept der verschiedenen Wege der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin.

Dies kann in den einzelnen Fällen von sehr unterschiedlichen Substanzen beeinflusst (aktiviert und inhibiert) werden.

wirkt haben. Das könnte auch durch eine stärkere Fibrinolyse oder durch Inhibition erklärt werden. Die fehlenden Veränderungen des FS-Tests sind wahrscheinlich durch seine bekannte Unempfindlichkeit zu erklären.

Die Analyse der Einzelfaktoren ergab jedoch, daß praktisch alle untersuchten Einzelfaktoren deutliche Aktivitätssteigerungen aufwiesen (Tabelle 1). Besonders starke Veränderungen zeigten die Faktoren VIII und X. Die Veränderung der Faktor XII-Aktivität unter Hitzebelastung ist bisher nur durch Zwierzina et al. untersucht worden (190, 191, 192). Bei ihren Versuchen im Saunabad führten sie die Untersuchung am gleichen Versuchskollektiv an 6 verschiedenen Tagen durch. Eine signifikante Zunahme der Faktor XII-Aktivität wurde dabei an nur 2 von den 6 Versuchstagen gefunden (192). Durch die zentrale Stellung (2, 9, 18, 52, 71, 114, 124, 134) des Faktors XII im Hämostasesystem ist möglicherweise die starke Veränderung des Faktors XII eine der Ursachen für die Aktivitätssteigerung des Hämostasesystems unter Hitzeeinwirkung. Dies kann sowohl über eine Aktivierung des exogenen (v.a. Faktor VII) und endogenen (Autoaktivierung und Aktivierung des Faktors XI (44, 48, 52, 71, 95, 114, 124, 134, 162)) Gerinnungsweges wie auch über Präkallekrein, HMW-Kininogen, u.a. erfolgen. Hierbei könnte die Aktivierung von Faktor XII auch sekundär sein (3, 34, 48, 71, 88, 114, 124, 134). Leme et al. (88) konnten zeigen, daß eine Erhitzung der Rattenpfote auf 46 °C zu Plasma-Extravasation und zum Freisetzen einer Bradykinin-ähnlichen Substanz führt. Dieser Vorgang könnte seinerseits eine Aktivierung des Faktors XII bewirken.

Auch eine Hämokonzentration könnte z.T. die Faktor XII-Aktivierung erklären. Nach langdauernden Hitzeeinwirkungen kommt es durch Schweißverluste zu einer erheblichen Veränderung des Plasmavolumens (20,

37, 57, 58, 59, 66, 84, 117, 138, 139, 140, 148, 156). Dadurch treten Konzentrationserhöhungen der Plasmaproteine auf (138, 139, 140). Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde eine Plasmavolumen-erniedrigung nachgewiesen (Tabelle 4). Bei der Hitzebelastung war die Aktivitätserhöhung zum Zeitpunkt B vergleichbar mit der Plasmavolumenerniedrigung, jedoch war die Aktivität zu den Zeitpunkten C, D und E wesentlich höher. Dieses könnte durch eine stärkere Hemmung oder einen erhöhten Abbau des Faktors XII zu den Zeitpunkten B und C zu erklären sein. Nenci et al. beobachteten schon 30 Minuten nach i.v. Gabe von dem Vasopressin - Analog 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin (DDAVP) eine sehr deutliche Zunahme der Faktor XII-Aktivität. Der grundlegende Mechanismus hierfür ist bisher unklar. Jedoch scheint es keinen Zusammenhang zwischen ADH und Faktor XII-Aktivierung bei Hitzebelastung zu geben (140).

Als eine weitere Möglichkeit für die Faktor XII Aktivierung könnte die Erhöhung der Kerntemperatur in Frage kommen. Nach entsprechender Erhöhung der Umgebungstemperatur steigt auch die Körpertemperatur des Menschen an (6). Da eine Temperaturerhöhung zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führt, könnte dies auch in der vorliegenden Studie von Bedeutung sein. Drehen und Sutor (47) haben den Einfluß der Temperatur auf die Globaltests der Blutgerinnung in vitro untersucht. Sie haben die kürzesten Gerinnungszeiten bei 40°C gemessen (47). Dieser Mechanismus kann unsere Beobachtungen nicht erklären, da der unterschiedliche Verlauf von Faktor XII-Aktivität und Plasma-Volumen erst nach Verlassen der Sauna auftrat.

Eine wichtige Rolle für die Faktor XII-Aktivierung könnte eine Vasodilatation spielen. Die Erhöhung der Umgebungstemperatur führt reflektorisch im Dienste der Thermoregulation zu einer Vasodilatation, besonders der Hautgefäße und damit zu einer Vergrößerung der Gefäßoberfläche, die zu einer erhöhten Kontaktaktivierung von Faktor XII führt (56, 74, 128). Auch hier wäre jedoch einzuwenden, daß der überproportionale Anstieg der Faktor XII Aktivität erst nach Verlassen der Sauna auftritt.

Andererseits könnte trotz des ähnlichen Verhaltens von Faktor XII und Plasmavolumen bei Hitzebelastung (B) die Aktivitätszunahme schon ausreichend sein, um die verschiedenen o.a. Wege zu aktivieren. Insgesamt scheint es daher wahrscheinlich, daß für die Aktivierung von Faktor XII eine rein mechanische Vorstellung nicht zutrifft; die Erklärung muß im biochemischen Bereich zu suchen sein. Das bedeutet jedoch, daß sowohl das Kininogen-Kinin, Plasmin, Blutgerinnungs-, als auch das Complement-System dabei eine Rolle spielen könnten (18, 34, 48, 52, 71, 112, 114, 124).

Trotz des vorher erwähnten systematischen Fehlers bei der Bestimmung zeigte Faktor VIII die deutlichsten Veränderungen. Faktor VIII stellt klinisch den interessantesten Faktor dar und ist daher auch am häufigsten untersucht worden. Die Ursachen der Faktor VIII-Aktivierung sind vielschichtig (10, 42).

Schon 1903 beobachteten Vosburgh und Richards eine Koagulabilitätszunahme nach Adrenalinzugabe. Dieses Phänomen wurde 1914-1918 von Canon und Mitarbeitern eingehend untersucht (26, 27, 28, 29, 46). Zwar konnte diese Wirkung im Laufe der Zeit auch beim Menschen gezeigt werden, doch waren hierfür relativ

hohe Dosen nötig (1 µg/kg; 26). Britton und Mitarbeiter (22) haben nach kurzer Hitzebelastung (10 Minuten und 15 Minuten) zwar einen Anstieg der Faktor VIII-Aktivität von 90 % auf 125 % nach 10 Minuten Saunaexposition (90-110°C) beobachtet, jedoch war dieser Anstieg nicht signifikant (kleine Stichprobe n=7). Zwierzina et al. konnten an nur 2 der 6 Versuchstage eine geringe Veränderung in der Faktor VIII-Aktivität nach Hitzebelastung (Sauna-/Dampfbadexposition) finden (191, 192). Die Diskrepanz zu unseren Befunden kann wahrscheinlich durch die geringen Expositionszeiten (3 x 10 Minuten bei 90-100°C mit 5-minütigen Unterbrechungen bei 0-10°C (191) und 60 bzw. 30 Minuten im Dampfbad bei 41-48°C (192)) erklärt werden. Es ist jedoch von verschiedenen Autoren (21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 46, 73, 97, 107, 178) ein deutlicher Anstieg der Faktor VIII-Aktivität nach Adrenalin-Injection berichtet worden. Dieser konnte durch Zugabe von Propranolol unterdrückt werden, nicht jedoch durch Phentolamin, welches auf einen β -adrenergen Effekt hinweist. Diese Wirkung ist später als β_2 -adrenerg spezifiziert worden (30, 35, 73).

Eine weitere Ursache für die Zunahme der Faktor VIII-Aktivität könnte der Einfluß von ADH sein. Röcker und Mitarbeiter (140) berichteten über den Anstieg von ADH unter den gleichen Versuchsbedingungen (Abb. 4). Verschiedene Autoren (4, 31, 96, 97, 98, 105) haben einen Anstieg der Faktor VIII-Aktivität nach ADH und seinem Analogon DDAVP beobachtet. Unsere Befunde bestätigen diese Aussagen, da die Veränderungen beider parameter eng miteinander korreliert sind (Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,999$).

1976 beschrieben Kosunen et al. (82) eine Erhöhung von Plasma Renin, Angiotensin II und Aldosteron unter

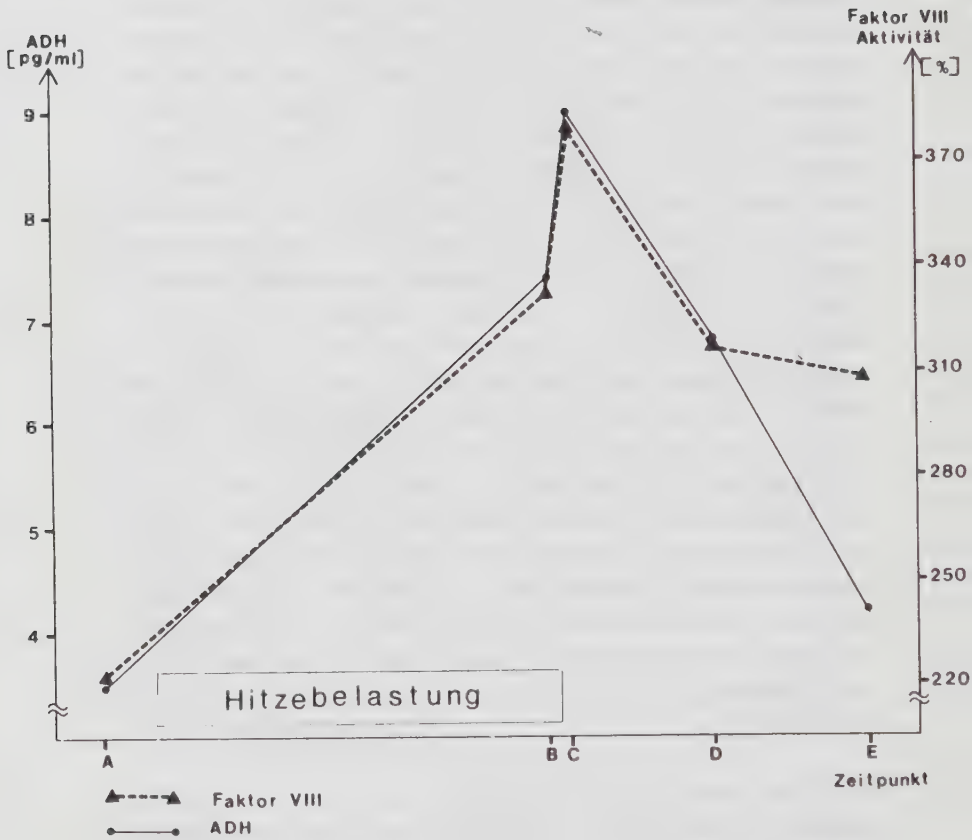


Abb. 4: Vergleich der Veränderungen von Faktor VIII-Aktivität und ADH (140)
 Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,999$
 Zeitpunkte wie in Abb. 1
 Signifikanz und Streuung: s. Tab. 1

Hitzebelastung. Nach Untersuchungen von Cash und Mitarbeitern (31) soll Angiotensin II keine Rolle bei der Aktivierung des Faktor VIII spielen. Die Wirkung anderer Hormone bei der Blutgerinnung muß noch geklärt werden. Brozović (23) beschreibt die Zunahme der Faktor VIII-Aktivität durch Corticotropin (ACTH), Glucocorticoide und Thyroxin. Der Einfluß dieser Hormone auf die vorliegenden Ergebnisse ist nicht auszuschließen und müßte daher gesondert näher untersucht werden. Da die Halbwertszeit von Faktor VIII ca. 10-18 h beträgt, ist die Aktivitätserhöhung wahrscheinlich nicht auf eine Neusynthese zurückzuführen. In diesem Zusammenhang sollte eine evtl. Rolle des Faktor XII diskutiert werden. Es wurden bisher, mit kleinen Modifikationen, die "Kaskaden" (91) bzw. "Wasserfall" (39) Hypothesen angenommen und akzeptiert. Es könnte angenommen werden, daß die Faktor XII-Aktivierung am Anfang der Kette zu einer Reaktionsfolge führt, welche auch die Faktor VIII-Aktivierung nach sich zieht. Jedoch scheinen die Befunde von Egeberg (49) und Herold und Straub dagegen zu sprechen, daß Faktor XII dafür unentbehrlich wäre, da die Blutgerinnung bei Patienten mit Faktor XII-Mangel normal ablief (71).

Da auch Faktor II die Faktor VIII-Aktivität reguliert, könnte die Thrombinaktivierung auch Faktor VIII aktivieren (Abb. 5, Korellationskoeffizient $r^2 = 0,85$). Andererseits beschreiben Esnouf (52) und Mertens und Bertina (107) die Aktivierung des Faktor VIII durch Faktor Xa. Dieser Vorgang könnte den starken Anstieg von Faktor VIII zum Zeitpunkt C erklären, kurz nachdem Faktor X prozentual etwa im gleichen Verhältnis erhöht war (Tabelle 1).

Eine zentrale Rolle im plasmatischen Gerinnungssystem spielt der Faktor X. Hier laufen der exogene und endogene Aktivierungsweg zusammen. Die maximale Aktivität zeigte der Faktor X am Ende der Hitzebelastung (Zeitpunkt

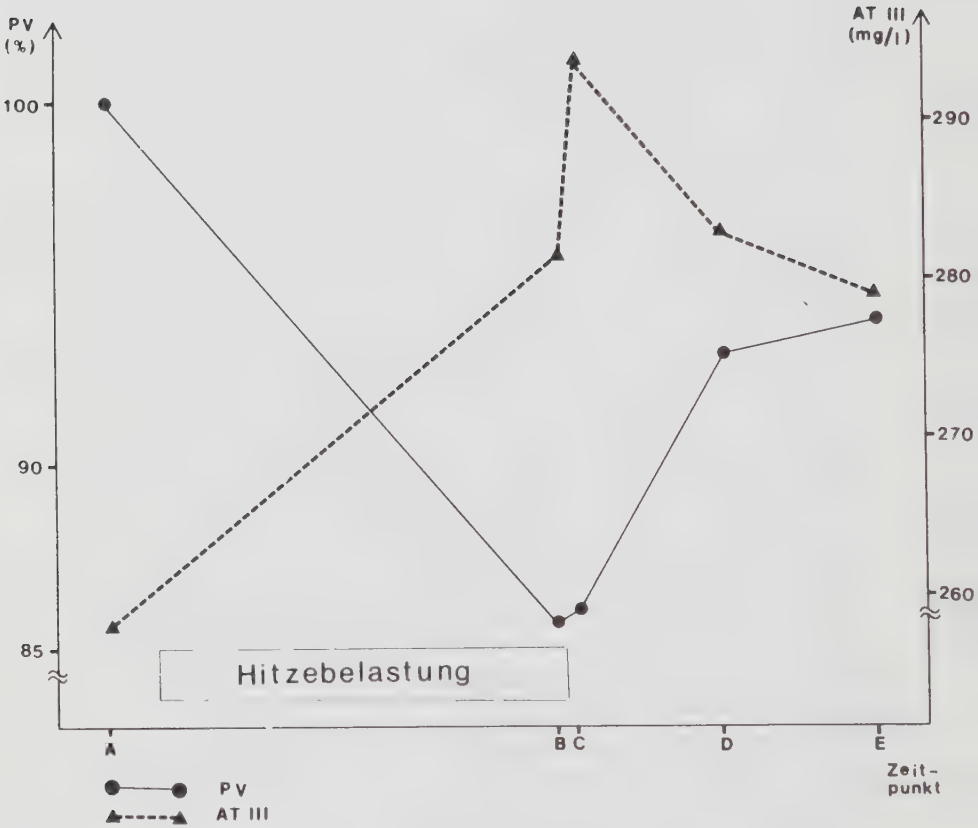


Abb. 5: Vergleich der Veränderungen von Faktor II- und Faktor VIII-Aktivitäten
 Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,85$
 Zeitpunkte wie in Abb. 1
 Signifikanz und Streuung: s. Tab. 1

B, Abb. 1; Tabelle 1). 180 Minuten nach Ende der Hitzebelastung ist der Kontrollwert wieder erreicht. Die Faktor X-Aktivität nimmt nach Verlassen der Sauna innerhalb von 10 Minuten deutlich ab. Diese schnelle Veränderung spricht für eine sehr schnelle Regulation dieses Parameters, die bisher nicht beschrieben worden ist. Die Rolle des Faktor X scheint sehr vielfältig zu sein (8, 43, 45, 52, 111, 118, 120, 133, 175, 189). Einerseits wird er von Faktor IX und Faktor VIII sowie Faktor VII reguliert, andererseits aktiviert und reguliert er diese Faktoren, sich selbst (durch Autoaktivierung) sowie die Faktoren V und II (8, 51, 52, 107, 111, 120, 175). Durch diese komplexe Stellung ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Daten die Gründe der Aktivitätssteigerung von Faktor X zu ermitteln. Ein Einfluß des adrenergen Systems oder anderer hormonellen Einflüsse sind noch unbekannt.

Die Veränderungen des Faktor II, welcher von Faktor X aktiviert wird (54, 168, 169) waren geringer als erwartet (Abb. 6). Dies könnte sowohl auf einer Hemmung (wie der AT III Verlauf zeigt) und/oder auf einen Verbrauch/Abbau hinweisen (126).

Interessant war ferner auch das Verhalten von Fibrinogen, welches sowohl koagulometrisch als auch immunologisch bestimmt wurde. Die deutliche Abweichung in ihrem Verhalten war unerwartet (Abb. 7 Korrelationskoeffizient $r^2 < 0,01$).

Die immunologische Bestimmung zeigte, daß die intravasale Menge konstant geblieben war (Abb. 8, Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,90$); die gesamte intravasale Aktivität nahm ab. Das würde bedeuten, daß der Differenz eine Inaktivierung, Inhibition und/oder eine verstärkte Lyse darstellt.

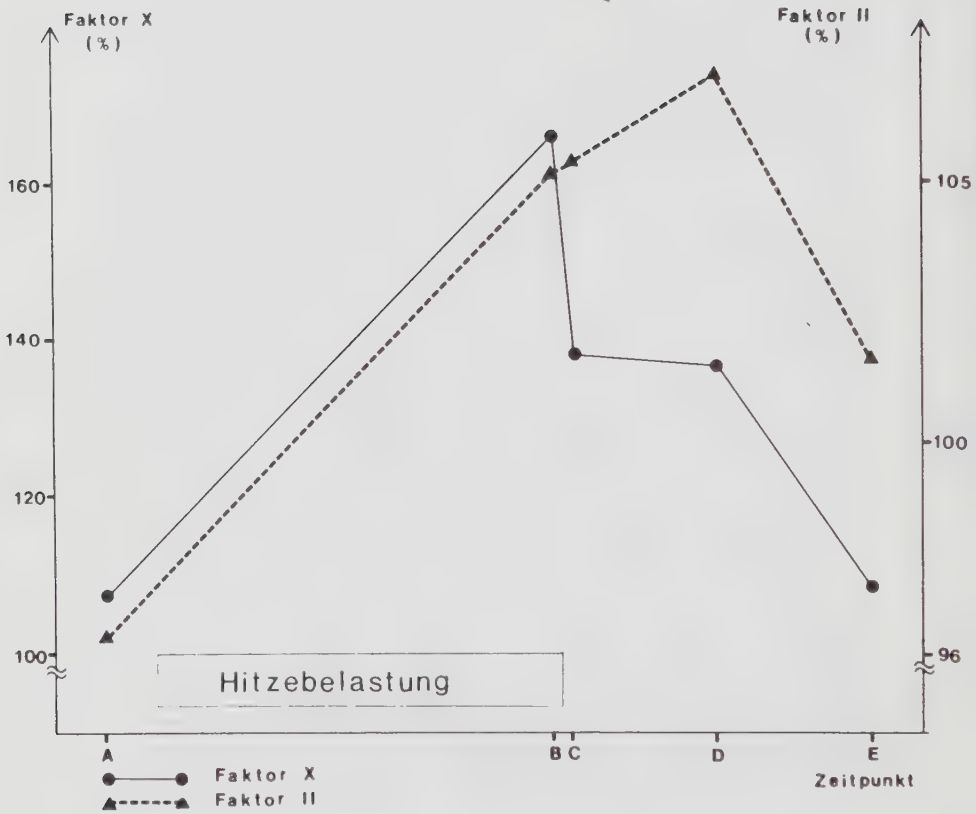


Abb. 6: Vergleich der Veränderungen der Faktor X- und II-Aktivitäten

Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,73$

Zeitpunkte wie in Abb. 1

Signifikanz und Streuung: s. Tab. 1

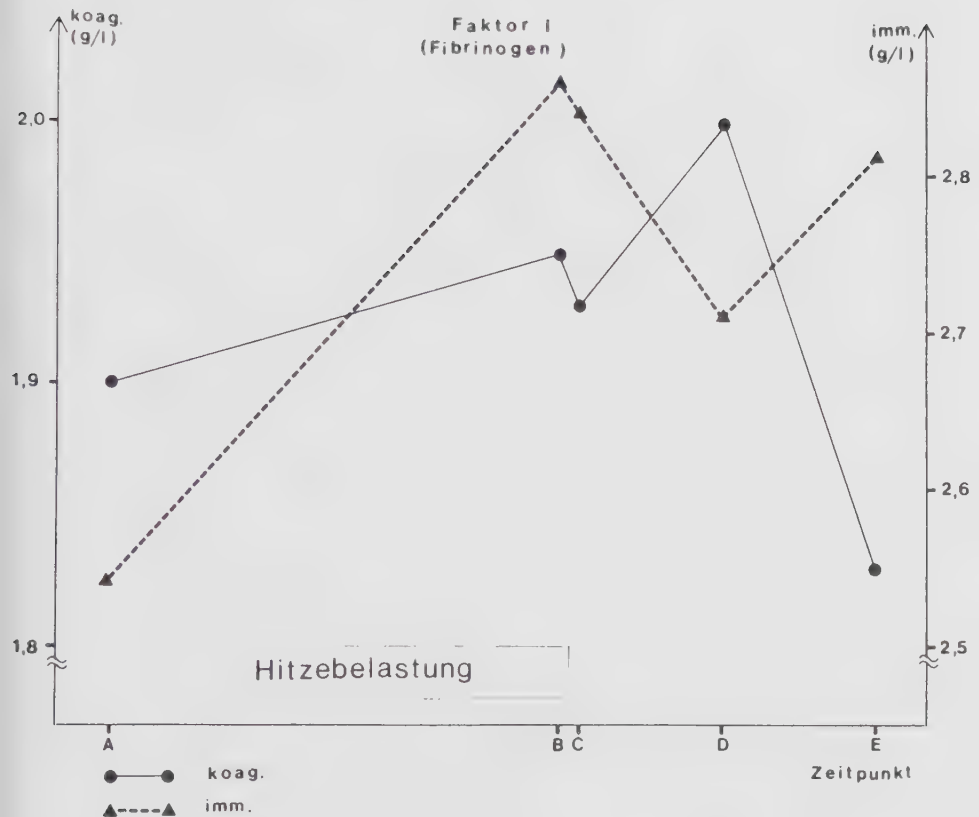


Abb. 7: Vergleich der Veränderungen von Fibrinogen-aktivität (koagulometrische Bestimmung) und -konzentration (immunologische Bestimmung)

Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,007$

Zeitpunkte wie in Abb. 1

Signifikanz und Streuung: s. Tab. 1

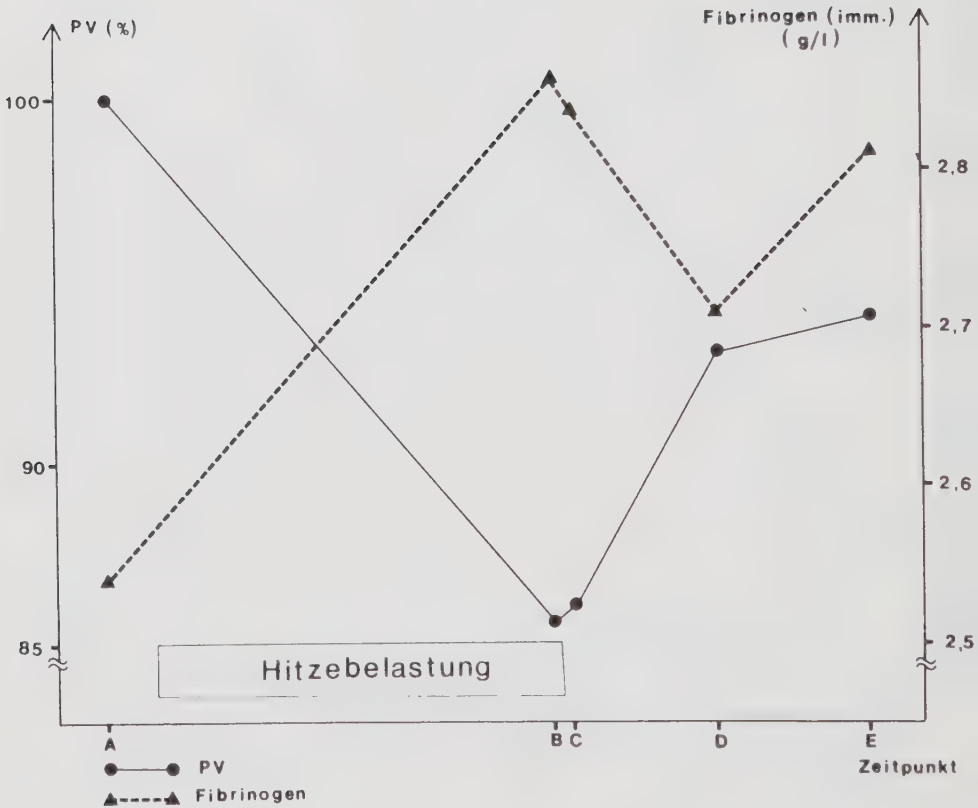


Abb. 8: Vergleich der Veränderungen vom Plasmavolumen und Fibrinogenkonzentration

Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,90$

Zeitpunkte wie in Abb. 1

Signifikanz und Streuung: s. Tab. 1 und 4

Durch Protease-Inhibitoren werden Gerinnungs- und Fibrinolyse Proteasen kontrolliert und neutralisiert. Als Globaltest zur Prüfung des Inhibitorpotentials gilt die TZ. Sie zeigte unter den vorliegenden experimentellen Bedingungen keine wesentlichen Veränderungen, was wahrscheinlich auf die Unempfindlichkeit dieses Globaltests zurückzuführen ist. Von den heute bekannten Protease-Inhibitoren ist AT III der wichtigste, da er alle am Ablauf der Gerinnung beteiligten Proteasen zu hemmen vermag, nämlich die aktivierten Faktoren XII, XI, X, IX, VII, II und das Plasmakallikrein (1, 11, 55, 68, 69, 75, 76, 122, 126, 152, 171, 172). AT III zeigte eine Konzentrationserhöhung, die die Veränderungen des PV (Abb. 9) widerspiegelte und damit auf einen Hämkonzentrationseffekt zurückgeführt werden kann.

Zwar vermuteten Lechner et al. (86), daß die Hemmwirkung des AT III auf Faktor Xa wesentlich wichtiger als die Wirkung auf Thrombin ist, sprechen die vorliegenden Befunde eher dagegen, da Faktor II bei Hitzebelastung wesentlich geringer ansteigt, als die Faktor X-Aktivität (Abb. 6). Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die Beobachtungen sein (99, 181, 186), daß die Assoziation von Faktor Xa mit Thrombozyten, Faktor V-PL-Komplex oder mit Phospholipiden allein ihn weitgehend vor Inaktivierung schützt. Am Ende der Erholungsphase (Zeitpunkt E) ist die Erhöhung von AT III geringer (ca. 9,3 %) als dies nach der Veränderung des PV zu erwarten wäre. Hieraus kann der Schluß gezogen werden, daß als Reaktion auf die hitzebedingte Hyperkoagulabilität ein Verbrauch von AT III stattgefunden hat. Ähnliche Beobachtungen sind auch nach körperlicher Leistung beobachtet worden (142). Nach der heutigen Auffassung spielen 2 weitere Protease-Inhibitoren eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung und Fibrinolyse: α_1 -Anti-

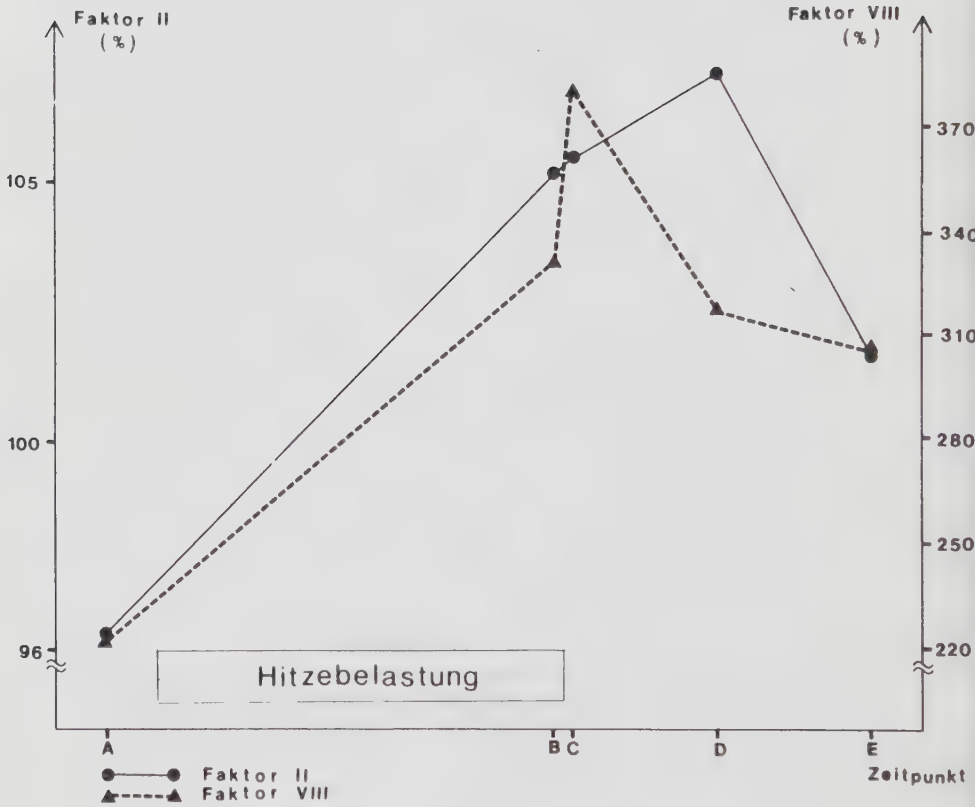


Abb. 9: Vergleich der Veränderungen vom Plasmavolumen und AT III

Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,87$

Zeitpunkte wie in Abb. 1

Signifikanz und Streuung: s. Tab. 2 und 4

trypsin (α_1 -AT) und α_2 -Makroglobulin (α_2 -MG), wobei AT III 50-75 %, α_1 -MG ca. 25 % zu dieser Aktivität beiträgt (1, 55, 68, 85). Die Bedeutung des α_1 -AT ist noch umstritten (11, 55, 172).

Röcker et al. (139) haben bei gleicher Versuchsanordnung die Veränderungen von α_1 -AT und α_2 -MG untersucht. Die Konzentration von α_1 -AT nahm dabei hochsignifikant zu, obwohl die intravasale Menge eher abnahm. Der Trend bei α_2 -MG war ähnlich. Die Abnahme der intravasalen Menge kann als Verbrauch dieser Inhibitoren gedeutet werden. Aus diesen Befunden geht hervor, daß der Aktivierung des Gerinnungspotentials eine Aktivierung des Inhibitorpotentials gegenübersteht.

Neben den Inhibitoren, die sowohl die Gerinnung wie auch die Fibrinolyse hemmen, stellt die Fibrinolyse ein weiteres Gegengewicht zur Blutgerinnung dar (36, 38). Es ist allgemein anerkannt, daß v.a. das Plasminogen/Plasmin-System für die fibrinolytische Aktivität zuständig ist (78). Die Zunahme der Fibrinolyse bei Hitzebelastung ist schon vielfach in der Literatur beschrieben worden (14, 15, 22, 64, 115, 190), jedoch sind wenige Arbeiten unter "physiologischen Bedingungen" durchgeführt worden. Britton et al. konnten bereits nach 15 Minuten Hitzebelastung eine signifikante Verkürzung der Euglobulinlysezeit registrieren, die sofort nach Verlassen der Sauna noch weiter abfielen. Günter und Mitarbeiter konnten unter anderen Versuchsbedingungen ähnliche Beobachtungen machen. Zwierzina et al. (190, 191, 192) haben hierzu widersprüchliche Befunde mitgeteilt.

In der vorliegenden Studie wurden als Globaltest zur Untersuchung der Fibrinolyse die FSP bestimmt, die über den gesamten Versuchsablauf keine Veränderungen zeigten. Die Konzentrationszunahme von P/PG

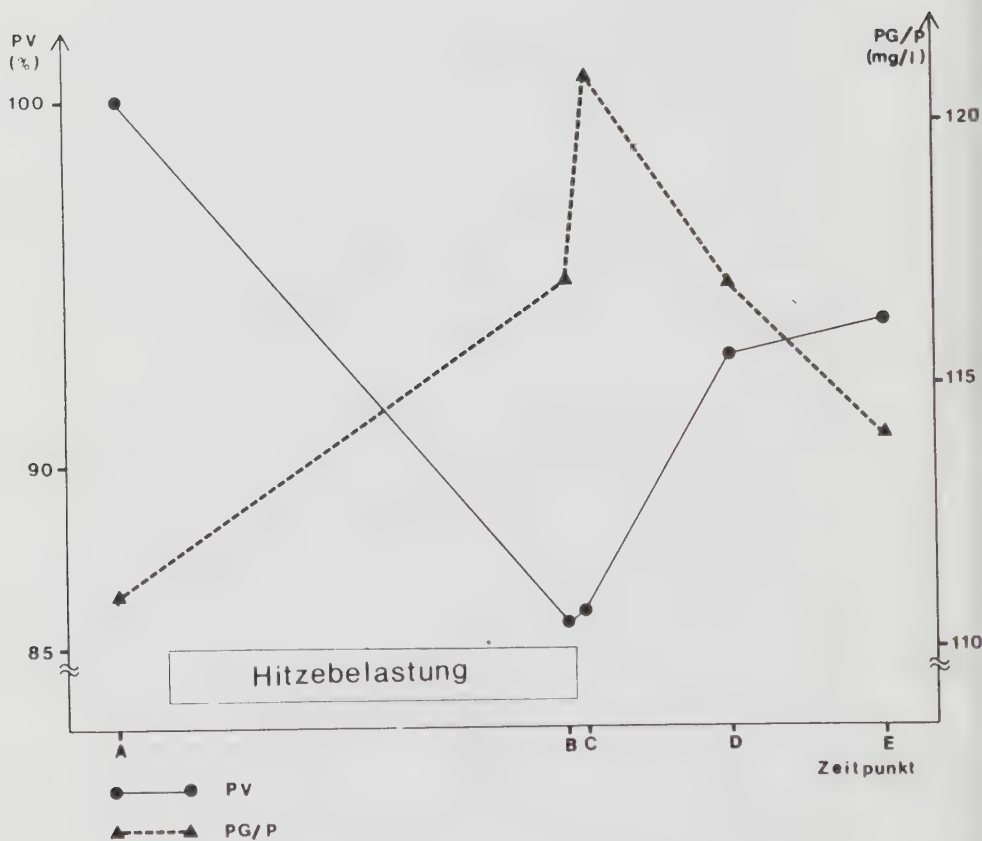


Abb. 10: Vergleich der Veränderungen vom Plasmavolumen und Plasminogen/Plasmin
 Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,88$
 Zeitpunkte wie in Abb. 1
 Signifikanz und Streuung: s. Tab. 3 und 4

(Plasmin/Plasminogen) ist etwas niedriger als es nach der Plasmavolumenverminderung zu erwarten war (PV-Abnahme bei B ca. 12,8 %; P/PG-Zunahme ca. 5,1%, Abb. 10), d.h. die intravasale Menge hat abgenommen. Da das Plasminogen ein Molekulargewicht von ca. 90.000 (9) hat, d.h. nicht ohne weiteres den Intra-vasalraum verlassen kann, spricht diese Beobachtung für einen Verbrauch von P/PG. Da Plasminogen/Plasmin proteolytisch auf das Fibrinogen/Fibrin wirken, könnte ein Verbrauch an PG/P ein Grund für die relativ geringen Veränderungen bei den globalen Gerinnungstests (PTT und TPZ) sein, da bei diesen Tests die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin als Indikatorreaktion dient. Zwar wäre die Inhibition durch AT III oder ϵ_2 -MG auch eine theoretische Erklärungsmöglichkeit; es ist jedoch eher wahrscheinlich, daß dieses auf einen Verbrauch an Plasminogen/Plasmin zurückzuführen ist. Die Aktivierung des Plasminogen-Systems dürfte mehrere Ursachen haben. Der wichtigste Grund ist aus unseren eigenen Befunden zu erklären. Die deutliche Aktivierung der Gerinnung müsste eine Aktivierung des Fibrinolyse-Systems nach sich ziehen. Auch die Aktivierung des Faktor XII würde eine Reihe von Wirkungen auslösen, u.a. auch die Co-Aktivierung des Plasminogens. Da Plasminogen/Plasmin auch Faktor XII aktivieren können (9, 114), ist es auch möglich, daß die Reaktion umgekehrt abläuft.

Cash und Mitarbeiter (30, 31, 32) haben eine B-adrenerge Komponente bei der Steigerung der Fibrinolyseaktivität postuliert. Die Versuche von Mannucci et al. (97,98) sprachen gegen eine Beteiligung einer vasoaktiven Substanz, da DDAVP noch wirksamer als Adrenalin, Nikotinsäure und Lysin-Vasopressin bei der Aktivierung von Plasminogen (PG) waren. Röcker et al. (140) haben unter den gleichen Bedingungen

eine deutliche Zunahme des ADH beschrieben, was unsere Befunde mit den eben genannten in Einklang bringen kann.

Andererseits ist jedoch auch bekannt, daß Endothelzellen eine PG-aktivierende Komponente haben (2, 78, 124). Daher könnte auch eine vergrößerte Gefäßoberfläche, bedingt durch eine Wärme-Vasodilatation, zu einem vermehrten Freisetzen des PG-Aktivators führen. Von verschiedenen Autoren wird auch eine PG-Aktivierung durch Erythro- und Granulozyten beschrieben (78). Röcker et al. konnten unter denselben Bedingungen eine Zunahme der Granulozyten nachweisen (persönliche Mitteilung).

Natürlich müssen neben Hämokonzentrationseffekten auch Temperatureffekte betrachtet werden (Zunahme der Enzymaktivität bei höherer Temperatur, RGT-Regel). Sie spielen wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle.

Der hitzebedingten Hyperkoagulabilität steht also neben der Erhöhung des Inhibitorpotentials eine erhöhte Fibrinolyseaktivität gegenüber, wobei nach unseren Befunden das Gleichgewicht dieses Systems bei der Hitzebelastung in Richtung der Hyperkoagulabilität verschoben wird.

Die klinische Relevanz der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich aus dem Vergleich mit anderen Bedingungen, die mit einer Erhöhung der Kerntemperatur einhergehen.

Langdauernde körperliche Leistung ist mit einer Erhöhung der Kerntemperatur verbunden (6). Der Einfluß der körperlichen Leistung auf die Blutgerinnung (16, 25, 41, 72, 81, 108, 131, 132, 150, 185) wie auch Fibrinolyse ist in zahlreichen Studien dokumentiert worden (13, 15, 16, 17, 25, 41, 77, 81, 106, 125, 132, 150, 185). Iatridis et al. (72) berichteten von einer Verkürzung der PTI und der Vollblutgerinnungszeit. Zwar fanden sie eine Verdoppelung

der Faktor VIII- und Verdreifachung der Faktor XII-Aktivität, jedoch waren die Aktivitäten der Faktoren I, II, V, VII und X nicht erhöht. Die Autoren sind nicht näher auf diese Befunde eingegangen. 1968 untersuchten Cohen und Mitarbeiter (35) die Rolle der B-adrenergen Stimulation auf die Veränderungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse unter körperlicher Leistung. Sie fanden ebenfalls eine Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität, jedoch konnte keine Veränderung von PTT, TPZ und den Faktoren II, V, IX, X, XI und XII gefunden werden. Da die Faktor VIII-Aktivität durch Propranolol hemmbar war, vermuteten sie einen B-adrenergen Mechanismus. Menon et al. (106) erwähnten die Erhöhung der Kerntemperatur als eine mögliche Ursache dieser Veränderungen.

Es gibt jedoch einige grundsätzliche Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie und den eben genannten. Die Belastungszeit bei Iatridis et al. (72) war länger und die Belastung scheint erschöpfender gewesen zu sein als bei Cohen et al. (35). In der vorliegenden Studie war die 4-stündige Belastungszeit wesentlich länger als in den vorhergehenden Untersuchungen. Jedoch dürfte das nicht der einzige Grund für die Diskrepanz der Befunde sein. Bei den bisher durchgeführten Studien wurde keine Veränderung des Fibrinogens nach körperlicher Leistung beobachtet (15, 77), selbst nicht nach 4 Stunden körperlicher Belastung (16, 131).

Mit nur wenigen Ausnahmen wurde eine deutliche Zunahme der Fibrinolyse bei physischer Belastung berichtet (13, 15, 16, 17, 25, 41, 77, 81, 106, 125, 132, 150, 185). Da dabei eine deutliche Zunahme der Euglobulinzeit ohne Veränderungen des Plasminogen/Plasmins (16, 77, 131) und FDP (77) berichtet wurden, wurde dies auf eine Zunahme des Plasminogen-Aktivators zurückgeführt. Andererseits ist in der vorliegenden Studie

eine deutliche Zunahme der Fibrinogen-Aktivität gefunden worden. Die Ursachen für diesen Unterschied sind noch unklar.

Es kann also gesagt werden, daß es gewisse Ähnlichkeiten in dem Verhalten der Gerinnung und Fibrinolyse bei körperlicher Belastung und Hitzestreß gibt.

Ein wichtiges klinisches Symptom, welches mit Störungen der Blutgerinnung einhergehen kann, stellt das Fieber dar. Dieser Zusammenhang ist bisher wenig untersucht worden (60, 102, 173), obwohl verschiedene damit verbundene klinische Zustände bekannt sind (z.B. Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friedrichsen Syndrom)). Nach Untersuchungen von Goldenfarb und Mitarbeitern (60) findet man vor allem im Anfangsstadium von akuten bakteriellen Infektionen hohe Aktivitäten von fast allen Gerinnungsfaktoren (Faktoren I, II, V, VII, VIII, IX und X). Im Gegensatz zu den hier vorgestellten Befunden sollen jedoch die deutlichsten Veränderungen am Fibrinogen stattfinden und erst in zweiter Linie bei Faktor VIII. Die Faktor XII-Erhöhung scheint noch geringer ausgeprägt zu sein (173). Thaler (172) berichtete auch von einem AT III Verbrauch unter diesen Bedingungen. Trotz gewisser Ähnlichkeit muß man bei der Interpretation dieses Vergleichs vorsichtig sein. Hier scheinen v.a. die Endotoxine die Ursache für die Aktivierung des endogenen wie auch des exogenen Systems zu sein (60, 61, 102). Eventuell könnte auch die Erniedrigung des AT III (z.B. durch erhöhte Gefäßpermeabilität) auf die Hyperkoagulabilität fördernd wirken. Auch könnten weitere Faktoren, wie die Temperaturerhöhung, zur Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung beitragen (127, 144, 157). Ein weiteres Krankheitsbild, welches mit einer Erhöhung der Körpertemperatur einhergeht, ist der

Hitzeschlag. In ihrer inzwischen klassisch gewordenen Studie berichteten Malamud und Mitarbeiter (93), daß Hämorrhagien in den verschiedenen Organen den auffallendsten Befund ihrer Untersuchung darstellten. Sie fanden zwar auch eine Hypoprothrombinämie, führten jedoch die Hämostasestörung v.a. auf die Thrombozytopenie zurück. Inzwischen sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden (5, 12, 19, 33, 79, 104, 123, 127, 144, 158, 160, 161, 165, 183), die alle eine Verlängerung der Globaltests (PTT und TPZ) und eine Steigerung der Fibrinolyse aufwiesen. Die Einzelfaktoren sind nur an einem Patienten mit einem milden Hitzschlag untersucht worden (12). Beard und Hickton fanden dabei eine Verminderung der Faktoren II, VII, IX und X; Faktor XII blieb unverändert und Faktor VIII war erhöht. Bachmann (7) fand dagegen eine Erhöhung des Faktors XII. Zwar ist die Aussagekraft von Beard und Hickton (12) hinsichtlich der Ursachen der Hämostasestörung beim Hitzschlag sehr begrenzt, trotzdem scheinen die Befunde mit der vorliegenden Studie gut übereinzustimmen, wenn man sich letzteres als Anfangsstadium oder Vorstufe des Ersteren vorstellt. Nach einer anfänglichen Aktivierung der Gerinnung würde es wegen eines Verbrauchs zu einer schweren Koagulopathie kommen, wie sie vielfach in der Literatur schon beschrieben worden ist. Dies wird gestützt durch die Beobachtungen eines Hitzschlags nach türkischen Bädern und finnischer Sauna (166, 170). Für diese Hypothese spricht auch die günstige Wirkung von Heparin unter diesen Bedingungen (127, 159). Leberschädigungen, wie sie von Hermann et al. (70), Malamud et al. (93) und anderen Arbeitsgruppen (33, 158, 160, 161) beschrieben worden sind, mit nachfolgender Synthesestörung der Gerinnungsproteine, dürften wegen der relativ langen Halbwertszeit keine Rolle bei den

vorliegenden Veränderungen spielen. Eher vorstellbar wären Endothelschädigungen, wie sie beim Hitzschlag beschrieben worden sind (161, 163), als mögliche Ursache für die o.a. Veränderungen, da das Endothel nach heutiger Vorstellung ein Reservoir sowohl für Faktor VIII wie auch Plasminogen-Aktivator einerseits und ein Aktivator des Faktor XII andererseits darstellt. Insgesamt ist daher zu erkennen, daß eine gewisse Ähnlichkeit zwischen Hitzschlag und den hier dargestellten Versuchen besteht, wobei die vorliegende Studie die Befunde in einer sehr frühen Phase widerspiegeln dürfte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß langdauernde Hitzeeinwirkung zu einem deutlichen Aktivitätsanstieg der Faktoren I, II, VIII, X und XII zu einer Verkürzung des PTT sowie zu einer Erhöhung von PG/P und AT III führt, ohne daß die Globaltests TPZ, TZ, FSP und FDP sich verändern. Die meisten Veränderungen normalisieren sich innerhalb von 180 Minuten nach Belastungsende. Für die Veränderungen sind sehr viele Ursachen möglich, wovon einige hier diskutiert worden sind.

In der vorliegenden Studie wurde der plasmatische Abschnitt der Hämostase untersucht. Jedoch darf man die beiden anderen Säulen der Trias von Virchow, das Gefäß und die Thrombozyten, deren Bedeutung heute noch genau so gültig ist wie damals, nicht vernachlässigen, da unter den komplexen in-vivo Verhältnissen alle drei zusammen eine Einheit bilden und die Gerinnungs- und Fibrinolysesysteme regulieren.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluß einer Hitzebelastung auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse untersucht. 12 freiwillige gesunde männliche Probanden wurden unter erfahrener Aufsicht einer vierstündigen intermittierenden Hitzeeinwirkung von 70-75°C (relative Luftfeuchtigkeit 10-20%) ausgesetzt. Es wurden verschiedene Tests zur Untersuchung der Gerinnung (PTT, Prothrombinzeit, Nachweis von löslichen Fibrin-Komplexen, Fibrinogen (koagulometrisch und immunologisch) und die Faktoren II, VIII, X und XII), Gerinnungsinhibitoren (Plasma Thrombinzeit und Antithrombin III) und der Fibrinolyse (Fibrinogenspaltprodukte und Plasminogen/Plasmin Konzentration) durchgeführt. Die Globaltests Prothrombinzeit, Nachweis von löslichen Fibrinkomplexen, Plasma Thrombinzeit und Fibrinogenspaltprodukte zeigten weder beim Kontroll- noch beim Saunaversuch Veränderungen. Dagegen wies die PTT eine deutliche Verkürzung bei Hitzebelastung auf. Alle untersuchten Einzelfaktoren wiesen eine deutliche Aktivitätszunahme bei Hitzebelastung auf. Hingegen spiegelten die Veränderungen bei den Konzentrationen von Fibrinogen, AT III und Plasminogen/Plasmin zum großen Teil Plasmavolumenveränderungen wider. Diese Veränderungen und ihre möglichen Ursachen sind anhand der verfügbaren Literatur diskutiert worden. Es sind verschiedene Zustände (körperliche Leistung, Fieber und Hitzeschlag), die auch mit einer Erhöhung der Körpertemperatur einhergehen, in Zusammenhang mit den erhobenen Befunden diskutiert worden.

LITERATUR

- 1) Abildgaard, U.: Antithrombin III: Klinik und Methodik. Laboratoriumsblätter 27: 119-126 (1977)
- 2) Akkerman, J.W.N., Bouma, B.N., Jixma, J.J.: Hämostase. Fa. Karl Thomae, Biberach an der Riss (1982)
- 3) Alstädter, R.: Kallikrein. Bayropharm, Köln (1979)
- 4) Anonym: DDAVP in Haemophilia. Lancet, i, 889-890 (1977)
- 5) Austin, M.G., Berry, J.W.: Observations on One Hundred Cases of Heatstroke. JAMA 161: 1525-1529 (1956)
- 6) Baader, E.W. (Hrsg.): Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin. Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1961, Band 1
- 7) Bachmann, F.: Evidence of Hypercoagulability in Heat Stroke. J. Clin. Invest. 46: 1033-1042 (1967)
- 8) Bajaj, S.P., Rapoport, S.I., Brown, S.F.: Isolation and Characterization of Human Factor VII. J. Biol. Chem. 256: 253-259 (1981)
- 9) Bang, N.U., Beller, F.K., Deutsch, E., Mammen, E.F. (Hrsg.): Thrombosis and Bleeding Disorders. Thieme Verlag, Stuttgart (1971)
- 10) Barrow, E.M., Graham, J.B.: Blood Coagulation Factor VIII (Antihemophilic Factor): with Comments on von Willebrand's Disease and Christmas Disease. Physiological Reviews 54: 23-74 (1974)
- 11) Barrowcliffe, T.W., Johnson, E.A., Thomas, D.: Antithrombin III and Heparin. Brit. Med. Bull. 34: 143-150 (1978)
- 12) Beard, M.E.J., Hickton, C.M.: Haemostasis in Heat Stroke. Brit. J. Haem. 52: 269-274 (1982)
- 13) Bedrak, E.: Effect of Muscular Exercise in a Hot Environment on Canine Fibrinolytic Activity. J. Appl. Physiol. 20:1307-1311 (1965)
- 14) Bedrak, E., Beer, G., Furman, I.: Fibrinolytic Activity and Heat Stress. Isr. J. Exptl. Med. 11: 1-6 (1963)

- 15) Cannon, W.B., Gray, H.: Factors Affecting the Coagulation Time of Blood II: The Hastening or Retarding of Coagulation by Adrenaline Injections. *Am. J. Physiol.* 34: 232-242 (1914)
- Cannon, W.B., Mendenhall, W.L.: Factors Affecting the Coagulation Time of Blood:
 - 16) I : The Graphic Method of Recording Coagulation Used in these Experiments. *Am. J. Physiol.* 34: 224-231 (1914)
 - 17) III : The Hastening of Coagulation by Stimulating the Splanchnic Nerves. *Am. J. Physiol.* 34: 243-250 (1914)
 - 18) IV : The Hastening of Coagulation in Pain and Emotional Excitement. *Am. J. Physiol.* 34: 251-261 (1914)
- 19) Cash, J.D., Gader, A.: Factor VIII and Plasminogen Activator Responses to Adrenaline, Noradrenaline, Isoprenaline and Salbutamol in Normal Subjects. *Br. J. Haem.* 23: 266 (1972)
- 20) Cash, J.D., Gader, A.M.A., Da Costa, J.: The Release of Plasminogen Activator and Factor VIII to Lysin Vasopressin, Arginine Vasopressin, 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin, Angiotensin and Oxytocin in Man. *Br. J. Haem.* 27: 363-364 (1974)
- 21) Cash, J.D., Woodfield, D.G., Allen A.G.E.: Adrenergic Mechanisms in the Systemic Plasminogen Activator Response to Adrenaline in Man. *Br. J. Haem.* 18: 487-494 (1970)
- 22) Chao, T.C., Sinniah, R., Pakiam, J.E.: Acute Heat Stroke Deaths. *Path.* 13: 145-156 (1981)
- 23) Cochrane, C.G., Wiepper, K.D., Aiken, B.S., Revak, S.D., Spiegelberg, H.L.: The Interaction of Hageman Factor and Immune Complexes. *J. Clin. Invest.* 51: 2736-2745 (1972)
- 24) Cohen, R.J., Epstein, S.E., Cohen, L.S., Dennis, L.H.: Alterations of Fibrinolysis and Blood Coagulation Induced by Exercise and the Role of β -Adrenergic-Receptor Stimulation. *Lancet*, ii, 1264-1266 (1968)

- 25) Bedrak, E., Beer, G., Furman, K.I.: Fibrinolytic Activity and Muscular Exercise in Heat. *J. Appl. Physiol.* 19: 469-471 (1964)
- 26) Bennett, N.B., Ogston, C.M., Ogston, D.: The Effect of Prolonged Exercise on the Components of the Blood Fibrinolytic Enzyme System. *J. Physiol.* 198: 479-485 (1968)
- 27) Berkarda, B., Akokan, G., Derman, U.: Fibrinolytic Response to Physical Exercise in Males. *Atherosclerosis* 13: 85-91 (1971)
- 28) Biggs, R. (Hrsg.): Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1972)
- 29) Bleisch, V.R., Barrios, F., D'Arey, C.: Heat Stroke: Pathogenesis of Acute Phase and Complications of Chronic Phase. *Am. J. Clin. Path.* 49: 258-259 (1968)
- 30) Bonner, R.M., Harrison, M.H., Hall, C.J., Edwards, R.T.: Effect of Heat Acclimation on Intravascular Response to Acute Heat Stress in Man. *J. Appl. Physiol.* 41: 708-713 (1976)
- 31) Britton, B.J., Giddings, J.C., Brooks, L., Bloom, A.L.: Fibrinolytic, Factor VIII and Pulse Rate Responses to Repeated Adrenaline Infusion Followed by Haemorrhage. *Thrombos. Haemostas.* 37: 527-533 (1977)
- 32) Britton, B.J., Hawkey, C., Wood, W.G., Peele, M., Kaye, J., Irving, M.H.: Adrenergic, Coagulation and Fibrinolytic Responses to Heat. *Br. Med. J.* 4: 139-141 (1974)
- 33) Brozovič, M.: Physiological Mechanisms in Coagulation and Fibrinolysis. *Br. Med. Bull.* 33: 231-238 (1977)
- 34) Bruhn, H.D., Albert, J.P., Sachs, L., Timme, H.: Erfordert die Behandlung mit niedrig dosierten Heparin eine Laboratoriumskontrolle? *DMW* 104: 1336-1339 (1979)
- 35) Burt, J.J., Blyth, C.S., Rierson, H.A.: The Effects of Exercise on the Coagulation Fibrinolysis Equilibrium. *J. Sport Med.* 4: 213-216 (1964)

- 36) Collen, D.: On the Regulation and control of Fibrinolysis. *Thrombos. Haemostas.* 43: 77-89 (1980)
- 37) Costill, D.L., Sparks, K.E.: Rapid Fluid Replacement Following Thermal Dehydration. *J.Appl. Physiol.* 34: 299-303 (1973)
- 38) Das, P.C., Allan, A.G.E., Woodfield, D.G., Cash, J.D.: Fibrin Degradation Products in Sera of Normal Subjects. *Br. Med. J.* 4: 718-720 (1967)
- 39) Davie, E.W., Ratnoff, O.D.: Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science* 145: 1310-1312 (1964)
- 40) Davies, J.A., McNicol, G.P.: Blood Coagulation in Pathological Thrombus Formation and the Detection in Blood of a Thrombotic Tendency. *Br. Med. Bull.* 34: 113-121 (1978)
- 41) Davis, G.L., Abildgaard, C.F., Bernauer, E.M., Britton M.: Fibrinolytic and Haemostatic Changes During and After Maximal Exercise in Males. *J. Appl. Physiol.* 40: 287-292 (1976)
- 42) Denson, K.W.E.: The Ratio of Factor VIII-Related Antigen and Factor VIII Biological Activity as an Index of Hypercoagulability and Intravascular Clotting. *Thrombosis Res.* 10: 107-119 (1977)
- 43) Deutsch, E.: Pathophysiologie der Blutgerinnung. *Monatsschrift Kinderheilk.* 127: 231-236 (1979)
- 44) Deutsch, E., Lechner, K.: Fibrinolyse, Thrombose, Haemostase. Schattauer Verlag, Stuttgart (1980)
- 45) van Dieijen, G., Tan, G., Rosing, J., Hemker, H.C.: The Role of Phospholipid and Factor VIIa in the Activation of Bovine Factor X. *J. Biol. Chem.* 256:3433-3442 (1981)
- 46) Drinker, K.R., Drinker, C.K.: Factors Affecting the Coagulation Time of Blood VI: The Effect of Rapid Progressive Hemorrhage upon the Factors of Coagulation. *Am. J. Physiol.* 36: 304-325 (1915)
- 47) Dreher, A., Sutor, A.H.: Temperaturabhängigkeit der Blutgerinnung in vitro. *Blut* 36: 231-238 (1978)

- 48) Dunn, J.T., Silverberg, M., Kaplan, A.P.: The Cleavage and Formation of Activated Human Hageman Factor by Autodigestion and by Kallekrein. *J. Biol. Chem.* 257: 1779-1784 (1982)
- 49) Egeberg, O.: Influence of the Thyroid Function on the Blood Clotting System. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15: 1-7 (1963)
- 50) Eisenberg, S.: Effect of Posture and Position of the Venous Sampling Site on the Hematocrit and Serum Protein Concentration. *J. Lab. Clin. Med.* 61: 755-760 (1963)
- 51) Esmon, C.T., Esmon, N.L., Harris, K.W.: Complex Formation Between Thrombin and Thrombomodulin Inhibits Both Thrombin-Catalyzed Fibrin Formation and Factor V Activation. *J. Biol. Chem.* 257: 7944-7947 (1982)
- 52) Esnouf, M.P.: Biochemistry of Blood Coagulation. *Br. Med. Bull.* 33: 213-218 (1977)
- 53) Fawcett, J.K., Wynn, V.: Effects of Posture on Plasma Volume and some Blood Constituents. *J. Clin. Path.* 13: 304-310 (1960)
- 54) Fenton, J.W., Fasco, M.J., Stackrow, A.B., Aronson, D.L., Young, A.M., Finlayson, J.S.: Human Thrombins. *J. Biol. Chem.* 252: 3587-3598 (1977)
- 55) Fischer, A.M., Tapon-Brethaudiere, J., Bros, A., Josso, F.: Respective Roles of Antithrombin III and α_2 -Macroglobulin in Thrombin-Inactivation. *Thromb. Haemostas.* 45: 51-54 (1981)
- 56) Forbes, C.D., Prentice, C.R.M.: Thrombus Formation and Artificial Surfaces. *Br. Med. Bull.* 34: 201-207 (1978)
- 57) Francesconi, R.P., Maher, J.T., Bynum, G.D., Mason, J.W.: Recurrent Heat Exposure: Enzymatic Responses in Resting and Exercising Men. *J. Appl. Physiol.* 43: 308-311 (1977)
- 58) Fritzsche, I., Fritzsche, W.: Die wissenschaftlichen Grundlagen des Saunabades. *Saunaarchiv* Lief. 4: 1-64 (1980)
- 59) Glickman, N., Hick, F.K., Keeton, R.W., Montgomery, M.M.: Blood Volume Changes in Men Exposed to Hot Environmental Conditions for a few Hours. *Am. J. Physiol.* 134: 165-176 (1941)

- 60) Goldenfarb, P.B., Zucker, S., Corrigan, J.J., Cathey, M.H.: The Coagulation Mechanism in Acute Bacterial Infection. Brit. J. Haem. 18: 643-652 (1970)
- 61) Graber, C.D., Reinhold, R.B., Breman, J.G., Harley, R.A., Henningar, G.R.: Fatal Heat Stroke. JAMA 216: 1195-1196 (1971)
- 62) Grabfield, G.P.: Factors Affecting the Coagulation Time of Blood IX: The Effect of Adrenaline on the Factors of Coagulation. Am. J. Physiol. 42: 46-55 (1917)
- 63) Gray, H., Lunt, L.K.: Factors Affecting the Coagulation Time of Blood V: The Effects of Hemorrhage Before and After Exclusion of Abdominal Circulation, Adrenals or Intestines. Am. J. Physiol. 34: 332-351 (1914)
- 64) Günther, R., Holzknecht, F., Spöttl, F.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Hyperthermie durch Heißluft (Sauna) auf die fibrinolytische Aktivität des Blutes. Sauna Archiv 4: 21-38 (1965)
- 65) Haase, S., Schütz, I., Semler, P., Rösler-Englhardt: "Die diagnostische Bedeutung der kombinierten Faktorenanalyse bei Leberkrankheiten" in Englhardt, A., Lommel, H.: Akute Syndrome. Verlag Chemie, Weinheim (1978), S. 197-210
- 66) Harrison, M.H.: Plasma Volume Changes During Acute Exposure to a High Environmental Temperature. J. App. Physiol. 37: 38-42 (1974)
- 67) Hassan, M.A., Rahman, E.A., Rahman, I.A.: Postoperative Deep Vein Thrombosis in Sudanese Patients. Br. Med. J. 1: 515-517 (1973)
- 68) Heimbürger, N.: "Antithrombin III/Biochemische Wirkung" in Marx, R., Thies, H.A. (Hrsg.): Kontrolle von Antithrombotika. Schattauer Verlag, Stuttgart 1980, S. 79-84
- 69) Heimbürger, N., Karges, H.E.: Antithrombin III: Bestimmung im Schnelltest. Laboratoriumsblätter 28: 65-70 (1978)
- 70) Herman, R.H., Sullivan, B.H.: Heatstroke and Jaundice. Am. J. Med. 27: 154-166 (1959)

- 71) Herold, R., Straub, P.W.: In vivo Role of Factor XII (Hageman Factor) in Hypercoagulability and Fibrinolysis. *J. Lab. Clin. Med.* 79: 397-412 (1972)
- 72) Iatridis, S.G., Ferguson, J.H.: Effect of Physical Exercise on Blood Clotting and Fibrinolysis. *J. App. Physiol.* 18: 337-344 (1963)
- 73) Ingram, G.I.C., Jones, R.V., Knights, S.F., Denson, K.W.E., Hershgold, E.J., Perkins, J.R.: Adrenergic Control of Haemostasis: The Effect of Factor VIII. *Br. J. Haem.* 23: 266-267 (1972)
- 74) Jaenecke, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie. Thieme Verlag, Stuttgart (1982)
- 75) Jordan, R.E., Oosta, G.M., Gardner, W.T., Rosenberg, R.D.: The Binding of Low Molecular Weight Heparin to Hemostatic Enzymes. *J. Biol. Chem.* 255: 10073-10080 (1980)
- 76) Jordan, R.E., Oosta, G.M., Gardner, W.T., Rosenberg, R.D.: The Kinetics of Hemostatic Enzyme Antithrombin Interactions in the Presence of Low Molecular Weight Heparin. *J. Biol. Chem.* 255: 10081-10090 (1980)
- 77) Karp, J.E., Bell, W.R.: Fibrinogen-Fibrin Degradation Products and Fibrinolysis Following Exercise in Humans. *Am. J. Physiol.* 227: 1212-1215 (1974)
- 78) Kernoff, P.B.A., McNicol, G.P.: Normal and Abnormal Fibrinolysis. *Br. Med. Bull.* 33: 239-244 (1977)
- 79) Knochel, J.P., Beisel, W.R., Herndon Jr., E.G., Gerard, E.S., Barry, K.G.: The Renal, Cardiovascular, Hematologic and Serum Electrolyte Abnormalities of Heat Stroke. *Am. J. Med.* 30: 299-309 (1961)
- 80) Kopitsky, R.G., Switzer, M.E.P., Williams, R.S., McKee, P.A.: The Basis for the Increase in Factor VIII Procoagulant Activity During Exercise. *Thromb. Haemostas.* 49: 53-57 (1983)
- 81) Korsan-Bengsten, K., Wilhelmsen, L., Tibblin, G.: Blood Coagulation and Fibrinolysis in Relation to Degree of Physical Activity During Work and Leisure Time. *Acta Med. Scand.* 193: 73-77 (1973)

- 82) Kosunen, K.J., Pakarinen, A.J., Kuoppasalmi, K., Adlercreutz, H.: Plasma Renin Activity, Angiotensin II, and Aldosterone During Intense Heat Stress. *J. Appl. Physiol.* 41: 323-327 (1976)
- 83) Kowalski, E., Kopeč, M., Niewiarowski, S.: An Evaluation of the Euglobulin Method for the Determination of Fibrinolysis. *J. Clin. Path.* 12: 215-218 (1959)
- 84) Kozlowski, S., Saltin, B.: Effect of Sweat Loss on Body Fluids. *J. Appl. Physiol.* 19: 1119-1124 (1964)
- 85) Lane, J.A., Bird, P., Rizza, C.R.: A New Assay for the Measurement of Total Progressive Antithrombin. *Br. J. Haem.* 30:103-115 (1975)
- 86) Lechner, K., Thaler, E., Niessner, H., Nowotny, C., Partsch, H.: Antithrombin III-Mangel und Thromboseneignung. *Wiener Klin. Wochenschr.* 89: 215-222 (1977)
- 87) Lee, D.H.K., Mulder, A.G.: Some Immediate Effects of Reduced Cooling Powers upon the Water Balance and Related Effects in the Human Subject. *J. Physiol.* 84: 410-432 (1932)
- 88) Leme, J.G., Hamamura, L., Rocha e Saliva, M.: Effect of Anti-Proteases and Hexadimethrine Bromide on the Release of a Bradykinin-Like Substance During Heating (46°C) of Rat Paws. *Br. J. Pharm.* 40: 294-309 (1970)
- 89) van de Loo, J., Asbeck, F. (Hrsg.): Hämostase, Thrombophilie und Arteriosklerose. Schattauer Verlag, Stuttgart (1982)
- 90) Ludwig, H., Genz, H.J. (Hrsg.): Blutgerinnung und Gefäßwand. Schattauer Verlag, Stuttgart (1981)
- 91) Mcfarlane, R.G.: An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature* 202: 498-499 (1964)
- 92) Macfarlane, R.G.: Haemostasis: Introduction. *Br. Med. Bull.* 33: 183-185 (1977)
- 93) Malamud, N., Haymaker, W., Custer, R.P.: Heat Stroke, a Clinico-Pathologic Study of 125 Fatal Cases. *Military Surg.* 99: 397-449 (1946)

- 94) Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.: Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immunodiffusion. *Immunochem.* 2: 235 ff. (1965)
- 95) Mannhalter, C., Schiffman, S., Jacobs, A.: Trypsin Activation of Human Factor XI. *J. Biol. Chem.* 255: 1667-1669 (1980)
- 96) Mannucci, P.M.: Enhancement of Plasminogen Activator by Vasopressin and Adrenalin: A Role of Cyclic AMP? *Thrombos. Res.* 4: 539-549 (1974)
- 97) Mannucci, P.M., Åberg, M., Nilsson, I.M., Robertson, B.: Mechanism of Plasminogen Activator and Factor VIII Increase After Vasoactive Drugs. *Br. J. Haem.* 30: 81-93 (1975)
- 98) Mannucci, P.M., Ruggeri, Z.M., Pareti, F.I., Capitanio A.: 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin: A New Pharmacological Approach to the Management of Haemophilia and von Willebrand's Disease. *Lancet*, i, 869-872 (1977)
- 99) Marciniak, E.: Factor Xa Inactivation by Antithrombin III. Evidence for Biological Stabilization of Factor Xa by Factor V-Phospholipid-Complex. *Br. J. Haem.* 24: 391-400 (1973)
- 100) Markwardt, F. (Hrsg.): Antikoagulantien. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Bd. 27, Springer Verlag, Berlin (1971)
- 101) Markwardt, F. (Hrsg.): Fibrinolytics and Antifibrinolytics. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Bd. 46, Springer Verlag, Berlin (1978)
- 102) Marx, R., Thies, H.A.: Infektion, Blutgerinnung und Hämostase. Schattauer Verlag, Stuttgart (1977)
- 103) Meade, T.W., North, W.R.S.: Population-Based Distributions of Haemostatic Variables. *Br. Med. Bull.* 33: 283-288 (1977)
- 104) Meikle, A.W., Graybill, J.R.: Fibrinolysis and Hemorrhage in a Fatal Case of Heat Stroke. *New Eng. J. Med.* 276: 911-913 (1967)
- 105) Menon, C., Berry, E.W., Ockelford, P.: Beneficial Effects of DDAVP on Bleeding Time in von Willebrand's Disease. *Lancet*, ii, 743-744 (1977)

- 106) Menon, I.S., Burke, F., Dewar, H.A.: Effect of Strenuous and Graded Exercise on Fibrinolytic Activity. *Lancet*, i, 700-702 (1967)
- 107) Mertens, K., Bertina, R.M.: Activation of Human Coagulation Factor VIII by Activated Factor X, the Common Product of the Intrinsic and the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation. *Thromb. Haemostas.* 47: 96-100 (1982)
- 108) Metze, R., Linke, P.G., Hoffman, H.D.: Veränderungen der Blutgerinnungssysteme bei Belastung. *Med. und Sport* 13: 284-289 (1973)
- 109) Mitchell, J.R.A.: Clinical Events Resulting From Thrombosis Formation. *Br. Med. Bull.* 34: 103-106 (1978)
- 110) Morawitz, P.: Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergebnisse der Physiol.* 4: 307-422 (1905)
- 111) Morrison-Silverberg, S.A., Jesty, J.: The Role of Activated Factor X in the Control of Bovine Coagulation Factor VII. *J. Biol. Chem.* 256: 1625-1630 (1981)
- 112) Movat, H.Z.: The Kinin System: Its Relation to Blood Coagulation, Fibrinolysis and the Formed Elements of the Blood. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 84: 143-202 (1978)
- 113) Müller-Berghaus, G.: Hyperkoagulabilität: Verbrauchs-koagulopathie: diagnostische Möglichkeiten. *Boehringer Mannheim* (1977)
- 114) Murano, G.: The "Hageman" Connection. *Przegląd Lekarski* 38: 709-713 (1981)
- 115) Murray, R.H.: Effects of Thermal Transients to 205°C on Blood Coagulation and Clot Lysis. *J. Appl. Physiol.* 21: 1218-1222 (1966)
- 116) Mustard, J.F., Packham, M.A.: Normal and Abnormal Haemostasis. *Br. Med. Bull.* 33: 183-185 (1977)
- 117) Myhre, L.G., Robinson, S.: Fluid Shifts During Thermal Stress With and Without Fluid Replacement. *J. Appl. Physiol.* 42: 252-256 (1977)
- 118) Nemerson, Y.: Regulation of the Initiation of Coagulation by Factor VII. *Haemostas.* 13: 150-155 (1983)

- 119) Nenci, G.G., Berrettini, M., De Cunto, M., Agnelli, G.: Effect of DDAVP on Plasma Level of Factor XII. *Br. J. Haem.* 54: 489-492 (1983)
- 120) Nesheim, M.E., Kettner, C., Shaw, E., Mann, K.G.: Cofactor Dependence of Factor Xa Incorporation into the Prothrombinase Complex. *J. Biol. Chem.* 256: 6537-6540 (1981)
- 121) Nielsen, B.: Effects of Change in Plasma Volume and Osmolarity on Thermoregulation during Exercise. *Acta Physiol. Scand.* 90: 725-730 (1974)
- 122) Novakova-Banet, A., Bernhardt, W.: Ein neuer Weg in der Intensivtherapie: Antithrombin III-Konzentrat. *Die gelben Hefte* 21: 16-20 (1981)
- 123) O'Donnell, Jr., T.F.: Acute Heat Stroke. *JAMA* 234: 824-828 (1975)
- 124) Ogston, D., Bennett, B.: Surface Mediated Reactions in the Formation of Thrombin, Plasmin and Kallikrein. *Br. Med. Bull.* 24: 107-112 (1978)
- 125) Ogston, D., Fullerton, H.W.: Changes in Fibrinolytic Activity Produced by Physical Activity. *Lancet*, ii, 730-733 (1961)
- 126) Olson, S.T., Shore, J.D.: Demonstration of a Two-Step Reaction Mechanism for Inhibition of α -Thrombin by Antithrombin III and Identification of the Step Affected by Heparin. *J. Biol. Chem.* 257: 14891-14895 (1982)
- 127) Prechich, J.S., Winkelstein, A., Shadduck, R.K.: Disseminated Intravascular Coagulation in Heat Stroke. *JAMA* 231: 480-483 (1975)
- 128) Pitlick, F.A., Nemerson, Y., Gottlieb, A.J., Gordon, R.G., Williams, W.J.: Peptidase Activity Associated with the Tissue Factor of Blood Coagulation. *Biochem.* 10: 2650-2657 (1971)
- 129) Poller, L.: Oral Contraceptives, Blood Clotting and Thrombosis. *Br. Med. Bull.* 34: 151-156 (1978)
- 130) Poller, L., Thomson, J.M., Yee, K.F.: Heparin and Partial Thromboplastin Time: An International Survey. *Br. J. Haem.* 44: 161-165 (1980)

- 131) Prentice, C.R.M., Hassanein, A.A., McNicol, G.P., Douglas, A.S.: Studies on the Haemostatic Mechanism Following Exercise. *Br. J. Haem.* 17: 611 (1969)
- 132) Prentice, C.R.M., Hassanein, A.A., McNicol, G.P., Douglas, A.S.: Studies on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelet Function Following Exercise in Normal and Splenectomized People. *Br. J. Haem.* 23: 541-552 (1972)
- 133) Prydz, H.: The Role of Factor VII in the Intrinsic Pathway: A Brief Review. *Haemostas.* 13: 150-155 (1983)
- 134) Ratnoff, O.D.: A Quarter Century with Mr. Hageman. *Thrombos. Hämostas.* 43: 95-98 (1980)
- 135) Rick, W.: *Klinische Chemie und Mikroskopie.* Springer Verlag, Berlin, 1977
- 136) Robertson, B.R., Pandolfi, M., Nilsson, I.M.: "Fibrinolytic Capacity" in Healthy Volunteers as Estimated from Effect of Venous Occlusion of Arms. *Acta Chir. Scand.* 138: 429-436 (1972)
- 137) Röcker, L., Feddersen, H.M., Hoffmeister, H., Junge, B.: Jahreszeitliche Veränderungen diagnostisch wichtiger Blutbestandteile. *Klin. Wschr.* 58: 769-778 (1980)
- 138) Röcker, L., Kirsch, K., Stoboy, H.: The Influence of Heat Stress on Plasma Volume and Intravascular Proteins in Sedentary Females. *Eur. J. Appl. Physiol.* 36: 187-192 (1977)
- 139) Röcker, L., Kirsch, K., Stoboy, H.: Sex-Dependent Changes in Plasma Globulins in Women and Men Exposed to Heat Stress. *Israel J. Med. Sci.* 14: 212-217 (1978)
- 140) Röcker, L., Kirsch, K., Agrawal, B.: Long-Term Observations on Plasma Antidiuretic Hormone Levels During and After Heat Stress. *Eur. J. Appl. Physiol.* 40: 59-62 (1982)
- 141) Röcker, L., Schmidt, H.M., Junge, B., Hoffmeister, H.: Orthostasebedingte Fehler bei Laboratoriumsbefunden. *Med. Lab.* 28: 267 ff (1975)
- 142) Röcker, L., Stiege-Quast, B., Schwandt, H.-J., Quast, J.: Der Einfluß körperlicher Leistung auf die Antithrombin III-Aktivität im Plasma. 2. Symposium der Sektion "Sportmedizinische Forschung und Lehre an den Hochschulen", Tübingen, 5.-8.5.1983

- 143) Roka, L.: Leistungsfähigkeit und Grenzen von Untersuchungen der Blutgerinnung. *Der Internist* 14: 149-153 (1973)
- 144) Rosenthal, T., Shapiro, Y., Seligsohn, U., Ramot, B.: Disseminated Intravascular Coagulation in Experimental Heat Stroke. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 26: 417-425 (1971)
- 145) Rosing, D.R., Brahman, P., Redwood, D.R., Goldstein, R.E., Beiser, G.D., Astrup, T., Epstein, S.E.: Blood Fibrinolytic Activity in Man. *Circ. Res.* 27: 171-184 (1970)
- 146) Rosing, D.R., Redwood, D.R., Brahman, P., Astrup, T., Epstein, S.E.: Impairment of the Diurnal Fibrinolytic Response in Man. *Circ. Res.* 32: 752-758 (1973)
- 147) Rosing, J., Trans, G., Govers-Riemslog, J.W.P., Zwaal, R.F.A., Hemker, H.C.: The Role of Phospholipids and Factor Va in the Prothrombinase Complex. *J. Biol. Chem.* 255: 2667-2669 (1980)
- 148) Rowell, L.B.: Human Cardiovascular Adjustments to Exercise and Thermal Stress. *Physiol. Rev.* 54: 75-159 (1974)
- 149) Sachs, L.: *Angewandte Statistik, Planung und Auswertung. Methoden und Modelle*, 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin (1974)
- 150) Scheele, K., Klaus, E.J., Walter, K.H., Burgdörfer, H.: Über das Verhalten der Blutgerinnung, der Fibrinolyse und der Transaminasen unter Ovulationshemmern bei und nach dosierter körperlicher Belastung. *Med. Welt* 23: 1118-1120 (1972)
- 151) Schimpf, K.: *Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber*. Schattauer Verlag, Stuttgart (1980)
- 152) Schramm, W.: Antithrombin III-Mangel: Klinische Symptome und Möglichkeiten der Therapie. *Die gelben Hefte* 21: 1-6 (1981)
- 153) Schroll, A.: Meßmethoden in der Gerinnungsanalytik: Vergleich von Thromboplastinpräparaten. *Diagnostik* 10: 202-206 (1977)
- 154) Seegers, W.N.: *Physiology of Blood Coagulation: Advances, Problems and Present State*. Pflügers Arch. 299: 226-246 (1968)

- 155) Sefrin, P., Brunswig, D.: Gerinnungsveränderungen bei Polytraumatisierten. Infusionsther. 5: 225-228 (1978)
- 156) Senay, Jr. L.C., Christensen, M.L.: Changes in Blood Plasma During Progressive Dehydration. J. Appl. Physiol. 20: 1136-1140 (1965)
- 157) Sharp, A.A.: Diagnosis and Management of Disseminated Intravascular Coagulation. Br. Med. Bull. 33: 265-272 (1977)
- 158) Shibolet, S., Coll, R., Gilat, T., Sohar, E.: Heat-stroke: Its Clinical Picture and Mechanism in 36 Cases. Quart. J. Med. 36: 525-548 (1967)
- 159) Shibolet, S., Farfel, Z.: heparin Therapy for Heat-stroke. Ann. Int. Med. 82: 857-858 (1975)
- 160) Shibolet, S., Fisher, S., Gilat, T., Bank, H., Heller, H.: Fibrinolysis and Haemorrhage in Fatal Heatstroke. New Eng. J. Med. 266: 169-173 (1962)
- 161) Shibolet, S., Lancaster, M.C., Danon, Y.: Heat Stroke: A Review. Aviat. Space Environ. Med. 47: 280-301 (1976)
- 162) Silverberg, M., Dunn, J.T., Garen, L., Kaplan, A.P.: Autoactivation of Human Hageman Factor. J. Biol. Chem. 255: 7281-7286 (1980)
- 163) Sohal, R.S., Sun, S.C., Colcolough, H.L., Burch, G.E.: Heat Stroke: An Electron Microscopic Study of Endothelial Cell Damage and Disseminated Intravascular Coagulation. Arch. Intern. Med. 122: 43-48 (1968)
- 164) Statland, B.E., Winkel, P.: Effects of Preanalytical Factors on the Intraindividual Variation of Analytes in the Blood of Healthy Subjects: Considerations of Preparation of the Subject and Time of Venipuncture. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 8: 105 ff (1977)
- 165) Stefanini, M., Spicer, D.D.: Hemostatic Breakdown, Fibrinolysis, and Acquired Hemolytic Anemia in a Patient with Fatal Heatstroke. Am. J. Clin. Path. 55: 180-186 (1971)
- 166) Stoddart, J.C.: Heat Hyperpyrexia following a Turkish Bath. Br. Med. J. 1: 443-445 (1958)

- 167) Strauss, M.B., Davis, R.K., Rosenbaum, J.D., Rossmeisl E.C.: "Water Diuresis" Produced during Recumbency by the Intravenous Infusion of Isotonic Saline Solution. J. Clin. Invest. 30: 862-868 (1951)
- 168) Suzuki, K., Dahlbäck, B., Stenflo, J.: Thrombin-Catalyzed Activation of Human Coagulation Factor V. J. Biol. Chem. 257: 6556-6564 (1982)
- 169) Switzer, M.E.P., McKee, P.A.: Reactions of Thrombin with Human Factor VIII/ von Willebrand Factor Protein. J. Biol. Chem. 255: 10606-10611 (1980)
- 170) Taggart, P., Parkinson, P., Carruthers, M.: Cardiac Response to Thermal, Physical and Emotional Stress. Br. Med. J. 3: 71-76 (1972)
- 171) Thaler, E.: Disseminierte intravaskuläre Gerinnung. Antithrombin III und Heparin. Folia Hämatol. Leipzig 104: 740-750 (1977)
- 172) Thaler, E.: Antithrombin III - Physiologie und klinische Bedeutung. Die gelben Hefte 19: 145-154 (1979)
- 173) Thaler, E., Kleinberger, G.: Sepsis und Blutgerinnung. Intensivmed. 16: 54-60 (1979)
- 174) Thompson, W.O., Thompson, P.K., Dailey, M.E.: The Effect of Posture upon the Composition and Volume of Blood in Man. J. Clin. Invest. 5: 573-604 (1928)
- 175) Tracy, P.B., Nesheim, N.E., Mann, K.G.: Coordinate Binding of Factor Va and Factor Xa to the Unstimulated Platelet. J. Biol. Chem. 256: 743-751 (1981)
- 176) Vanjani, S., Sharma, V.N., Lauria, P.: Blood Glucose, Cardiac and Skeletal Muscle Glycogen, Elettrocardiogramm and Haematological Changes in Acute Heat Stress -- Modification by Physostigmine and Atropine. Indian J. Physiol. Pharmacol. 17: 261-265 (1973)
- 177) Vessey, M.P., Mann, J.I.: Female Sex Hormones and Thrombosis: Epidemiological Aspects. Br. Med. Bull. 34: 157-162 (1978)
- 178) Vosburgh, C.H., Richards, A.N.: Sugar Content and Coagulation of the Blood. Am. J. Physiol. 9: 36-51 (1903)

- 179) Vuori, I., Mäkeläinen, M., Jääskeläinen, A.: Sudden Death and Physical Activity. *Cardiology*, 63: 287-304 (1978)
- 180) Walker, I.D., Davidson, J.F., Hutton, I., Lawrie, T.D.V.: Disordered "Fibrinolytic Potential" in Coronary Heart Disease. *Thromb. Res.* 10: 509-520 (1977)
- 181) Walsh, P.N., Biggs, R.: The Role of Platelets in Intrinsic Factor Xa Formation. *Br. J. Haem.* 22: 743-760 (1972)
- 182) Waterfield, R.L.: The Effect of Posture on the Circulating Blood Volume. *J. Physiol. (London)* 72: 110-120 (1931)
- 183) Weber, M.B., Blakely, J.A.: The Haemorrhagic Diathesis of Heatstroke. *Lancet*, i, 1190-1192 (1969)
- 184) Whiddon, T.R., Sharkey, B.J., Steadman, R.J.: Exercise, Stress and Blood Clotting in Man. *Res. Quart. Am. Ass. Health, Physical Educ. and Recreation* 40: 431-433 (1969)
- 185) Winckelmann, G., Meyer, G., Roskamm, H.: Der Einfluß körperlicher Belastung auf Blutgerinnung und Fibrinolyse bei untrainierten Personen und Hochleistungssportlern. *Klin. Wschr.* 46: 712-716 (1968)
- 186) Yin, E.T.: Effect of Heparin on the Neutralization of Factor Xa and Thrombin by the Plasma α 2-Globulin Inhibitor. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 33: 43-50 (1974)
- 187) Youmans, J.B., Wells, H.S., Donley, D., Miller, D.G.: The Effect of Posture (Standing) on the Serum Protein Concentration and Colloid Osmotic Pressure of Blood from the Foot in Relation to the Formation of Edema. *J. Clin. Invest.* 13: 447-459 (1934)
- 188) Zöllner, H., Gross, W., Moll, E.: Statistische Qualitätssicherung gerinnungsanalytischer Meßgrößen. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* 13: 75-77 (1975)
- 189) Zur, M., Radcliffe, R.D., Oberdick, J., Nemerson, Y.: The Dual Role of Factor VII in Blood Coagulation. *J. Biol. Chem.* 257: 5623-5631 (1982)
- 190) Zwierzina, W.D., Herold, M., Günther, R., Kunz, F.: Blutgerinnung bei Überwärmungstherapie. *Z. Rheumat.* 39: 368-378 (1980)

- 191) Zwierzina, W.D., Günther, R., Herold, M., Kunz, F.: Alteration of Haemostasis after Exposure to Sauna. Z. Rheumat. 40: 255-260 (1981)
- 192) Zwierzina, W.D., Günther, R., Herold, M., Kunz, F.: Untersuchungen des Gerinnungssystems bei exogen induzierter Überwärmung (Dampfbad). Z. Rheumat. 41: 280-282 (1982)

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Röcker danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die fruchtbaren Diskussionen während der Entstehung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Hanna-Maria Feddersen und Frau Angela Schick für ihre ausgezeichnete technische Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

LEBENS LAUF

- 15.2.1958 Geburt in Bareilly (Indien) als
Sohn des Agrarökonomen Prof. Dr.
Ramesh C. Agrawal und seiner Ehefrau
Pushpa Lata
- 1961-1964 Grundschulbesuch in Indien
- 1964-1968 Grundschulbesuch in Ames, Iowa
(U.S.A.)
- 1968-1972 Oberschulstudium in Pant Nagar,
U.P. (Indien)
- 1972 Erwerb des indischen High School
Diplomas
- seit Aug. 1972 Aufenthalt in Berlin
- 1972-1974 Besuch der John-F.-Kennedy-Schule
in Berlin
- 1974 Erwerb des amerikanischen High School
Diplomas. Im gleichen Jahr Erwerb
der allgemeinen Hochschulreife (Abi-
tur) an der John-F.-Kennedy-Schule.
- 1975-1981 Studium der Humanmedizin an der
Freien Universität Berlin.
- 1981 Bestehen des III. Abschnitts der
ärztlichen Prüfung.
- seit Jan. 1982 Tätigkeit als wiss. Mitarbeiter
an dem Institut für Pharmakologie
der Freien Universität Berlin

